



UNIVERSITÀ DI PISA

Dipartimento di Farmacia

Scuola di Specializzazione in Farmacia Ospedaliera

Medicinali branded ed equivalenti a base di clopidogrel: dati di farmacoutilizzazione ed efficacia clinica

Relatore

Prof.ssa Maria Cristina Breschi

Relatore esterno

Dott. Stefano Bianchi

Candidato

Dott.ssa Preziosa Diana

Anno accademico 2011/2012

Indice

Abstract.....	pag 4
---------------	-------

Capitolo 1

Introduzione

1.1 I farmaci generici.....	pag 5
1.2 La normativa di riferimento.....	pag 6
1.3 I requisiti di un generico.....	pag 10
1.4 La qualità di un generico.....	pag 11
1.5 La biodisponibilità.....	pag 13
1.6 La bioequivalenza.....	pag 15
1.7 Intervallo accettato di bioequivalenza.....	pag 17
1.8 Le formulazioni chimiche.....	pag 19
1.9 Il costo dei farmaci equivalenti.....	pag 22
1.10 La strategia americana: l'Orange Book.....	pag 23
1.11 Le indicazioni terapeutiche.....	pag 24

Capitolo 2

Clopidogrel

2.1 Aggregazione piastrinica e terapia antiaggregante.....	pag 27
2.2 Proprietà farmacodinamiche di clopidogrel.....	pag 29
2.3 Proprietà farmacocinetiche.....	pag 30
2.4 Indicazioni terapeutiche.....	pag 32
2.5 Note storiche su registrazione e distribuzione.....	pag 35

2.6	Forme farmaceutiche, dosaggi, e posologia.....	pag 36
2.7	Controindicazioni.....	pag 38
2.8	Effetti indesiderati.....	pag 38
2.9	Interazioni farmacologiche.....	pag 40

Capitolo 3

Obiettivo dello studio.....	pag 41
-----------------------------	--------

Capitolo 4

Materiali e metodi

4.1	Raccolta dati.....	pag 43
4.2	Disegno dello studio.....	pag 44
4.3	Arruolamento pazienti.....	pag 44
4.4	Elaborazione dati.....	pag 45

Capitolo 5

Risultati e discussione.....	pag 47
5.1 Efficacia terapeutica.....	pag 53

Capitolo 6

Conclusioni.....	pag 59
------------------	--------

Bibliografia.....	pag 60
-------------------	--------

ABSTRACT

Premessa e obiettivi

Il clopidogrel in monoterapia o in associazione con ASA è la terapia di prima scelta per il trattamento di pazienti con malattie aterotrombotiche, che hanno avuto una sindrome coronarica acuta o un intervento coronarico percutaneo. Il ruolo del clopidogrel è ormai consolidato da studi clinici, meta-analisi, linee guida e pratica clinica eppure a tutt'oggi, pur essendo presenti studi registrativi di bioequivalenza sul farmaco, ci sono limitate evidenze tra clopidogrel branded e medicinali equivalenti. Lo studio osservazionale condotto, analizza la farmacoutilizzazione di un farmaco generico a base di clopidogrel rispetto al relativo branded, testando l'efficacia dell'equivalente rispetto all'originatore nella prevenzione di eventi secondari di natura cerebrovascolare e/o cardiovascolare in un contesto di vita reale.

Materiali e metodi

I dati sono stati raccolti dall'analisi delle schede di dimissione ospedaliera (SDO) dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria di Ferrara relative ai ricoveri di pazienti per patologie cardiovascolari e cerebrovascolari correlabili all'utilizzo di plavix da gennaio 2009 a dicembre 2010 e quelli relativi all'utilizzo di clopidogrel generico da gennaio 2011 a dicembre 2012; e confrontati con i dati provenienti dal programma di erogazione diretta farmaci dell'A.O.U. Sant'Anna di Ferrara, in modo da selezionare tutti quei pazienti che nel periodo considerato (2009- 2012) hanno iniziato la terapia antiaggregante con clopidogrel. Per tutti questi pazienti, inoltre, si è analizzato se avessero avuto entro 180 giorni dall'inizio della terapia una seconda ospedalizzazione causata da un nuovo evento di infarto cerebrovascolare e/o cardiovascolare.

Risultati

In totale si sono osservati 713 pazienti, di cui 409 in terapia con il branded (2009-10) e 304 con l'equivalente (2011-12). L'età media era di 70 ± 11 (range 30-99); il 68% erano uomini e il 32% donne. La percentuale di pazienti che hanno avuto un rievmento dopo l'inizio della terapia è stata pari al 6% (41 pazienti), in particolare solo il 3% (11 pz) dei pazienti in trattamento con il branded hanno avuto un secondo evento di natura cerebrovascolare e/o cardiovascolare contro il 10% (30 pz) dei pazienti in terapia con il generico.

Conclusioni

I risultati dello studio osservazionale condotto, sembrerebbero mostrare una maggiore efficacia del clopidogrel branded rispetto all'equivalente nella prevenzione degli eventi secondari cardiovascolari e/o cerebrovascolari (3% vs 10%), ma ulteriori analisi sono necessarie. In ogni caso lo studio conferma l'efficacia della terapia antiaggregante a base di clopidogrel, infatti solo il 6% dei pazienti ha avuto una seconda ospedalizzazione per un nuovo evento cardio/cerebrovascolare dopo l'inizio della terapia, e tale percentuale rientra ampiamente nel 20% di incidenza di rievmenti prevista dagli studi registrativi.

Capitolo 1

INTRODUZIONE

La storia dei farmaci generici in Europa inizia nel 1965, con la direttiva CEE n. 65/65¹ sui medicinali, che all'art. 8, comma 3, contiene una norma che avrebbe dovuto facilitare l'ingresso dei *“farmaci copia”* anche in Italia.

Farmaci generici erano considerati, fino all'entrata in vigore del D.L. 178/91², i Galenici officinali (Elenco A del Formulario Nazionale della Farmacopea Ufficiale). Con l'entrata in vigore del decreto viene creata una nuova definizione: farmaci preconfezionati prodotti industrialmente.

Un significativo passo in avanti si ha con l'art. 130, comma 3 della L. 28.12.1995, n. 549³, che introduce il farmaco generico: *“Farmaco il cui brevetto è scaduto, la cui formulazione non è quindi più protetta da brevetto, a denominazione generica del principio seguita dal nome del titolare della AIC”*. Un concetto in breve tempo ampliato fino alla definizione data dal D.L. 323 del 20/6/1996⁴ (convertito in Legge 425/96): *“Medicinale a base di uno o più principi attivi, prodotto industrialmente, non protetto da brevetto o da certificato protettivo complementare, identificato dalla denominazione comune internazionale del principio attivo o, in mancanza di questa, dalla denominazione scientifica del medicinale, seguita dal nome del titolare dell'AIC, che sia bioequivalente rispetto ad una specialità medicinale già autorizzata con la stessa composizione quali-quantitativa in principi attivi, la stessa forma farmaceutica e le stesse indicazioni terapeutiche”*. Lo stesso decreto sancisce anche le norme riguardanti l'immissione in commercio e la documentazione necessaria al Ministero della Salute.

Il termine “generico” è stato poi ridefinito “medicinale equivalente” dalla Legge 149 del 26 luglio 2005⁵. Inoltre, nello spirito del codice comunitario concernente i medicinali per uso umano, con il D.lgs 24 aprile 2006⁶, n. 219 le “specialità medicinali” sono state ridefinite medicinali, con lo scopo di evitare l'attribuzione di caratteristiche particolari al termine “specialità”. I medicinali equivalenti, all'atto dell'autorizzazione all'immissione in commercio, devono avere un prezzo inferiore di almeno il 20% rispetto a quello del prodotto originatore o brand (con nome di fantasia).

1.1 I FARMACI GENERICI

Un farmaco equivalente è essenzialmente un medicinale che ha la stessa composizione qualitativa e quantitativa di sostanze attive e la stessa forma farmaceutica del medicinale di riferimento (quindi equivalente farmaceutico) nonché una bioequivalenza con il medicinale di riferimento, dimostrata da studi appropriati di biodisponibilità. I vari sali, esteri, eteri, isomeri, complessi o derivati di una sostanza attiva sono considerati la stessa sostanza attiva se non presentano differenze significative delle proprietà relative alla sicurezza e/o efficacia; così come sono considerate la stessa forma farmaceutica le varie forme farmaceutiche orali a rilascio immediato.

Si tratta quindi di un farmaco essenzialmente simile al *farmaco originatore*, che viene considerato come il medicinale a cui si fa riferimento per lo sviluppo del medicinale generico, in linea di principio (ma non necessariamente) quello che per primo ha ottenuto il brevetto, caratterizzato da un nome di fantasia, appartenente quindi ai medicinali anche definiti come branded, prodotto da una sola azienda farmaceutica, o da aziende farmaceutiche licenziatarie (co-marketing).

I generici derivano, quindi, da farmaci che sono stati immessi in commercio sotto copertura brevettuale, denominati farmaci branded o farmaci originatori; che possono essere commercializzati solo dopo che siano scaduti brevetto e certificato complementare di protezione (CCP) del farmaco originatore. Si dividono in:

-GENERICO BRANDED, quando il farmaco con brevetto scaduto avente nome di fantasia è una copia con un proprio nome commerciale distintivo di una specialità farmaceutica

-GENERICO UNBRANDED, quando il farmaco con brevetto scaduto con nome del principio attivo è un medicinale commercializzato sotto la DCI (denominazione comune internazionale) seguita dal nome del produttore.

La differenza sostanziale tra le due categorie e quella dei farmaci originatori, risiede nel fatto che questi ultimi vengono commercializzati in regime di copertura brevettuale e dopo un lungo e complesso iter, mentre gli altri derivano entrambi dal processo di genericazione, consentito solo dopo la scadenza del brevetto del farmaco originator.

1.2 LA NORMATIVA DI RIFERIMENTO

La normativa relativa agli aspetti formali del farmaco equivalente è legata prevalentemente a manovre economiche (Leggi Finanziarie), in quanto questa tipologia di medicinali nasce dall'esigenza di contenere la spesa farmaceutica a carico del SSN. Per quanto riguarda invece i contenuti sostanziali e scientifici del generico, come per tutti gli altri medicinali, i riferimenti normativi sono le diverse Direttive Europee recepite in Italia attraverso atti normativi nazionali, primo fra tutti il Decreto Legislativo 29.5.1991 n°178² e sue successive modifiche.

La data che sancisce la nascita in Italia del farmaco generico è l'8.8.1996. E' la data della Legge di conversione n° 425 del Decreto Legge n° 323 del 20.6.1996⁴, pubblicata nella Gazzetta Ufficiale n°191 del 16.8.1996.

La normativa vigente è raccolta nelle seguenti leggi:

La legge 425/1996

La legge Finanziaria 2001

La legge 405/2001

La legge 178/2002

La legge 149/2005

La legge 122/2012

Legge 425/1996 ⁴

La legge di conversione n. 425 del Decreto Legge n. 323 del 20.6.1996 (pubblicata in Gazzetta Ufficiale il 16.8.1996) definisce per la prima volta il farmaco generico in Italia.

All' art 3, comma 130 "Il Ministero della Sanità autorizza, su domanda, l'immissione in commercio, quali generici, dei medicinali così come definiti dall'articolo 1, comma 1, del Decreto Legislativo 29 maggio 1991, n. 178, a base di uno o più principi attivi, prodotti industrialmente, non protetti da brevetto o dal certificato protettivo complementare di cui alla Legge 19 ottobre 1991, n. 349, e al regolamento CEE n. 1768/1992 ed identificati dalla denominazione comune internazionale (DCI) del principio attivo o, in mancanza di questa, dalla denominazione scientifica del medicinale, seguita dal nome del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio, che siano

bioequivalenti rispetto ad una specialità medicinale già autorizzata con la stessa composizione quali-quantitativa in principi attivi, la stessa forma farmaceutica e le stesse indicazioni terapeutiche. Non è necessaria la presentazione di studi di bioequivalenza qualora la domanda di autorizzazione all'immissione in commercio sia presentata dal titolare della specialità medicinale di cui è scaduto il brevetto o da un suo licenziatario. La Commissione Unica del Farmaco esprime le proprie valutazioni sulla domanda, anche ai fini della classificazione dei farmaci ai sensi dell'articolo 8, comma 10, della Legge 24 dicembre 1993, n. 537, nel termine di novanta giorni dalla presentazione della domanda stessa. Se è offerto a un prezzo almeno del 20 per cento inferiore a quello della corrispondente specialità medicinale a base dello stesso principio attivo con uguale dosaggio e via di somministrazione, già classificata nelle classi a) o b) di cui all'articolo 8, comma 10, della Legge 24 dicembre 1993, n. 537, il medicinale generico ottiene dalla Commissione Unica del Farmaco la medesima classificazione di detta specialità medicinale. Il Ministero della Sanità adotta un provvedimento di autorizzazione all'immissione in commercio entro i trenta giorni successivi alla pronuncia della CUF. Il nome del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio può essere omissso nella prescrizione del medico o, ove si tratti di medicinale non soggetto a prescrizione medica, nella richiesta del paziente; il caso di mancata specificazione del nome del titolare, il farmacista può consegnare qualsiasi generico corrispondente, per composizione, a quanto prescritto o richiesto. Il Ministero della Sanità diffonde tra i medici e i farmacisti, a mezzo del Bollettino d'Informazione sui Farmaci, la conoscenza del contenuto del presente comma ed attua un apposito programma di informazione sull'uso dei farmaci generici; per la realizzazione di detto programma sarà utilizzata per l'anno 1996 la somma di lire cinquecento milioni sul capitolo 2046 del bilancio del Ministero della Sanità alimentato con le entrate derivanti dalle tariffe riscosse dal Ministero della Sanità ai sensi del Decreto Ministeriale 19 luglio 1993."

Legge Finanziaria 2001⁷

La Legge Finanziaria del 2001 (legge n. 388 del 23.12.2000) ha sancito, per la prima volta in Italia, la rimborsabilità dei medicinali generici da parte del SSN sulla base di un prezzo di riferimento.

Al Capo XIV (Interventi Settore Sanitario), Art. 85 (Riduzione dei ticket e disposizioni in materia di spesa farmaceutica) ai commi 26, 27, 28 e 30 (di interesse al generico), la legge recita:

Comma 26:

"A decorrere dal 1° luglio 2001, i medicinali non coperti da brevetto aventi uguale composizione in principi attivi, nonché forma farmaceutica, via di somministrazione, modalità di rilascio, numero di unità posologiche e dosi unitarie uguali, sono rimborsati al farmacista dal Servizio Sanitario Nazionale fino a concorrenza del prezzo medio ponderato dei medicinali aventi prezzo non superiore a quello massimo attribuibile al generico secondo la legislazione vigente. Ai fini del presente comma sono considerate equivalenti tutte le forme farmaceutiche solide orali. Qualora il medico prescriva un medicinale avente prezzo maggiore del prezzo rimborsabile dal Servizio Sanitario Nazionale ai sensi del presente comma, la differenza fra i due prezzi è a carico dell'assistito; il medico è, in tale caso, tenuto ad informare il paziente circa la disponibilità di medicinali integralmente rimborsabili dal Servizio sanitario nazionale e della loro bioequivalenza con la specialità medicinale prescritta. Il Ministero della Sanità, di concerto con il Ministero del Tesoro, del Bilancio e della Programmazione Economica e il Ministero dell'Industria, del Commercio e dell'Artigianato verifica gli effetti della disposizione di cui al presente comma e propone le eventuali modifiche al sistema di rimborso da attuare a decorrere dal 1° settembre 2003."

Comma 27:

"I medici che prescrivono farmaci a carico del Servizio Sanitario Nazionale tengono conto, nella scelta del medicinale, di quanto previsto dal comma 26."

Comma 28:

"Entro il 15 aprile 2001, il Ministero della Sanità, previo accertamento, da parte della Commissione unica del farmaco, della bioequivalenza dei medicinali rimborsabili ai sensi del comma 26 e previa verifica della loro disponibilità in commercio, pubblica nella Gazzetta Ufficiale l'elenco dei medicinali ai quali si applica la disposizione del medesimo comma, con indicazione dei relativi prezzi, nonché del prezzo massimo di rimborso. L'elenco è aggiornato ogni sei mesi. L'aggiornamento entra in vigore dal primo giorno del mese successivo a quello di pubblicazione." In realtà, a seguito della decisione del Consiglio dei Ministri in data 26.6.2001, formalizzata con Decreto Legge del 30.6.2001 n. 246 poi convertito in Legge, l'applicazione del prezzo di riferimento verrà posticipata dal 1.7.2001 al 1.9.2001. Infatti, solo il 20.8.2001 il ministero della Salute pubblica in G.U. le liste dei prezzi di riferimento e dei medicinali ai quali tale prezzo si applica.

Comma 30:

"Il Ministero della Sanità adotta idonee iniziative per informare i medici prescrittori, i farmacisti e gli assistiti delle modalità di applicazione delle disposizioni di cui ai commi 26 e 28 e delle finalità della nuova disciplina."

Legge 405/2001⁸

Successivamente, in data 17.11.2001, viene pubblicata in Gazzetta Ufficiale la Legge n. 405 del 16.11.2001 di conversione del Decreto Legge n. 347.

Con questo atto viene ridefinito il prezzo di riferimento che ora corrisponde al prezzo più basso del farmaco generico disponibile nel normale ciclo distributivo regionale, dando così alle Regioni mandato di stilare proprie liste di farmaci (art.7 comma 1). Un altro elemento innovativo è che il farmacista può sostituire il farmaco prescritto (in assenza di indicazione diversa del medico prescrittore) con uno equivalente avente un prezzo più basso rispetto a quello prescritto.

Comma 1:

"A decorrere al 1° dicembre 2001 i medicinali non coperti da brevetto aventi uguale composizione in principi attivi, nonché, forma farmaceutica, via di somministrazione, modalità di rilascio, numero di unità posologiche e dosi unitarie uguali, sono rimborsati al farmacista dal Servizio Sanitario Nazionale fino alla concorrenza del prezzo più basso del corrispondente farmaco generico disponibile nel normale ciclo distributivo regionale, sulla base di apposite direttive definite dalla regione".

Comma 2:

"Il medico nel prescrivere i farmaci di cui al comma 1, aventi un prezzo superiore al minimo, può apporre sulla ricetta adeguata indicazione secondo la quale il farmacista all'atto della presentazione, da parte dell'assistito, della ricetta non può sostituire il farmaco prescritto con un medicinale uguale avente un prezzo più basso di quello originariamente prescritto dal medico stesso".

Comma 3:

"Il farmacista, in assenza dell'indicazione di cui al comma 2, dopo aver informato l'assistito, consegna allo stesso il farmaco avente il prezzo più basso, disponibile nel normale ciclo distributivo regionale, in riferimento a quanto previsto nelle direttive regionali di cui al comma 1".

Comma 4:

"Qualora il medico apponga sulla ricetta l'indicazione di cui al comma 2, con cui ritiene il farmaco prescritto insostituibile ovvero l'assistito non accetti la sostituzione proposta dal farmacista, ai sensi del comma 3, la differenza fra il prezzo più basso ed il prezzo del farmaco prescritto è a carico dell'assistito con l'eccezione dei pensionati di guerra titolari di pensioni vitalizie".

La legge finanziaria e la legge 405/2001 sanciscono due importanti novità:

1. Viene ridefinito il prezzo di riferimento che ora corrisponde al prezzo più basso del farmaco a brevetto scaduto disponibile nel normale ciclo di distribuzione regionale. Con questo atto la spesa sanitaria a carico dello Stato non cambia sia che il medico prescriva un farmaco originale sia che prescriva il corrispondente generico, l'eventuale costo maggiore rispetto al preparato di riferimento è a carico dell'assistito.
2. L'altro elemento innovativo è che il farmacista, sentito il parere dell'assistito, può sostituire il farmaco prescritto (in assenza di indicazione diversa del medico prescrittore) con un generico avente un prezzo più basso rispetto a quello prescritto. Questo non ha nessuna influenza sulla spesa sanitaria regionale ma consente al paziente, se lo desidera, di spendere meno.

Legge 178/2002 ⁹

La legge di conversione n.178 del 8.8.2002 (pubblicata in G.U. il 10 agosto dello stesso anno) modifica poi il comma 1 art. 7 della legge dell'anno precedente (la n. 405), estendendo a tutti i farmaci (siano essi generici o di marca) il riferimento al prezzo più basso.

Il punto in questione è contenuto nell'art. 9, Capo IV.

-Comma 5:

"Il comma 1 dell'articolo 7 del Decreto Legge 18 settembre 2001, n. 347, convertito, con modificazioni, dalla legge 16 novembre 2001, n. 405, è sostituito dal seguente: "I medicinali, aventi uguale composizione in principi attivi, nonché, forma farmaceutica, via di somministrazione, modalità di rilascio, numero di unità posologiche e dosi unitarie uguali, sono rimborsati al farmacista dal Servizio sanitario nazionale fino alla concorrenza del prezzo più basso del corrispondente prodotto disponibile nel normale ciclo distributivo regionale, sulla base di apposite direttive definite dalla regione; tale disposizione non si applica ai medicinali coperti da brevetto sul principio attivo."

Legge 149/2005 ⁵

Ritenendo che il termine "generico" ha una connotazione negativa in italiano in quanto potrebbe dare l'idea che si tratti di un prodotto privo di specificità, nell'articolo 1 bis il farmaco generico assume il nuovo e più adatto nome di medicinale equivalente:

Art. 1-bis.

I medicinali con obbligo di prescrizione medica di cui all'articolo 7, comma 1, del decreto-legge 18 settembre 2001, n. 347, convertito, con modificazioni, dalla legge 16 novembre 2001, n. 405, e successive modificazioni, e di cui all'articolo 1 del presente decreto-legge ad esclusione di quelli che hanno goduto di coperture brevettate, sono definiti «medicinali equivalenti».

La legge 149 del 26/07/2005 inoltre ha previsto l'obbligo per i farmacisti di dare comunicazione al paziente della possibilità di sostituire il farmaco prescritto dal medico con un farmaco equivalente, ad un prezzo inferiore.

Legge 122/2010¹⁰

Infine, la Legge 122/2010 ha stabilito che a partire dal 2011, il prezzo massimo di rimborso (prezzo di riferimento) per confezione (a parità di principio attivo, dosaggio, forma farmaceutica, modalità di rilascio e unità posologiche) viene ristabilito dall'AIFA in seguito ad una ricognizione dei prezzi vigenti nei Paesi dell'Unione Europea allo scopo di realizzare un risparmio di spesa non inferiore a 600 milioni di € annui che restano nelle disponibilità regionali.

1.3 I REQUISITI DI UN GENERICO¹¹

I requisiti necessari e indispensabili affinché un farmaco sia considerato “equivalente” al corrispondente medicinale “originatore” sono:

- Avere lo stesso principio attivo (p.a.)
- Il principio attivo non deve essere protetto da brevetto
- Avere la stessa forma farmaceutica e via di somministrazione
- Avere lo stesso dosaggio unitario
- Essere bioequivalente al medicinale di riferimento
- Avere un costo di almeno il 20% inferiore rispetto al corrispondente medicinale di riferimento.
- Avere documentazione dettagliata sulla chimica, sul processo di produzione e sul controllo qualità.
- Materie prime e prodotto finito tali da soddisfare le specifiche della farmacopea europea.
- Profilo di impurezze confrontabile al farmaco originatore
- Mantenimento delle caratteristiche di stabilità per il periodo di validità indicato in etichetta
- Riassunto delle caratteristiche del prodotto e foglietto illustrativo in linea con quelli dell'originatore.

Il medicinale generico offre le stesse garanzie di qualità del medicinale originatore perché i procedimenti adottati per la produzione e il controllo di qualità del medicinale generico devono rispettare tutti i principi e le linee guida delle norme di buona fabbricazione al pari di quelli adottati per il farmaco originatore. I requisiti di base per l'approvazione del generico non sono inferiori a quelli dei medicinali originatori. Tutti i medicinali venduti in Italia, siano essi generici o originatori, sono approvati dall'AIFA, i requisiti di base per l'approvazione sono gli stessi con l'unica differenza che i produttori di medicinali generici non devono ripetere studi di sicurezza ed efficacia già condotti dal produttore del medicinale originatore.

I tre requisiti fondamentali che consentono a un farmaco di ottenere l'AIC sono: qualità, sicurezza ed efficacia, e devono essere dimostrati per tutti i medicinali non importa se di marca o equivalenti.

- La qualità dei farmaci equivalenti

Un medicinale equivalente, per poter ottenere l'AIC, deve presentare gli stessi requisiti di qualità del medicinale originatore ed è pertanto sottoposto agli stessi test condotti sui medicinali di riferimento. La qualità di un farmaco è ottenuta mediante un insieme di procedure previste dalla legge comunitaria, le Norme di Buona Fabbricazione (NBF direttiva 2003/94/CE- DL 219/2006)⁶, messe in atto dal fabbricante a partire dall'approvvigionamento delle materie prime fino al rilascio sul mercato di ciascun lotto del farmaco stesso. Le NBF contengono disposizioni e prevedono i relativi controlli: sulle materie prime impiegate nella produzione, quali la concentrazione, la purezza e la stabilità del principio attivo e degli eccipienti presenti nel medicinale, durante tutte le fasi della produzione del prodotto finito, inclusa quella di confezionamento.

- La Sicurezza dei farmaci equivalenti

Nel dossier di un medicinale equivalente la parte relativa alla sicurezza non contiene una documentazione originale, bensì sarà costituita da un rapporto bibliografico. Sarà predisposta una relazione in cui sono discussi sinteticamente, ma puntualmente, i risultati degli studi pubblicati sulle varie prove a suo tempo condotte per il medicinale di riferimento. Un altro aspetto importante a supporto della sicurezza di un medicinale equivalente è la notevole affidabilità delle informazioni riportate nel suo foglietto illustrativo per quanto riguarda gli effetti indesiderati. Questo perché il farmaco equivalente può usufruire dei dati acquisiti durante i numerosi anni di commercializzazione (in genere più di dieci) del medicinale di riferimento. L'impiego clinico di un equivalente non è perciò quasi mai associato all'insorgenza di reazioni avverse sconosciute, ma tende a riprodurre lo stesso profilo di sicurezza del medicinale originale.

- L'Efficacia dei farmaci equivalenti

Il decreto legislativo 219/2006⁶ prevede per la registrazione di un equivalente una procedura semplificata. L'articolo 10 dispone che il richiedente (azienda farmaceutica) non è tenuto a fornire i risultati delle prove precliniche e delle sperimentazioni cliniche se può dimostrare che il medicinale è un medicinale equivalente di un medicinale di riferimento che è autorizzato o che è stato autorizzato da almeno otto anni in Italia o nella Comunità europea. Per cui nel dossier di un equivalente, la documentazione relativa all'efficacia è costituita da uno studio di bioequivalenza con il medicinale originatore, la cui efficacia è già ampiamente dimostrata.

1.4 LA QUALITA' DI UN GENERICO

Affinché un medicinale generico ottenga l'AIC:

- Deve esistere un medicinale originatore di riferimento già approvato da un'autorità regolatoria dell'UE da almeno 10 anni sulla base di un dossier completo
- Il titolare deve dimostrare che il generico è bioequivalente al medicinale di riferimento, ad eccezione dei casi per i quali la normativa prevede una deroga.
- RCP e foglietto illustrativo del medicinale generico devono essere armonizzati a quelli del medicinale di riferimento.

- Il titolare deve documentare dettagliatamente la chimica, il processo di produzione e le misure adottate relativamente al controllo di qualità.
- Il titolare deve assicurare che le materie prime e il prodotto finito soddisfino le specifiche della Farmacopea europea, qualora siano state stabilite.
- Il titolare deve dimostrare che il generico mantenga la stabilità indicata dalla data di scadenza prima che il medicinale venga messo in vendita. Una volta sul mercato, il produttore deve continuare a monitorare la stabilità del farmaco. Deve inoltre dimostrare che il contenitore e il sistema di chiusura non interagiscono con il farmaco. I titolari di medicinali sterili devono presentare dati di sterilità che dimostrino l'integrità microbiologica dei prodotti.
- Il titolare deve fornire una descrizione dettagliata delle attrezzature utilizzate per la produzione, il confezionamento, il controllo del medicinale. Deve inoltre certificare di operare in conformità con i principi e le linee guida delle norme di buona fabbricazione. La conformità alle NBF è certificata tramite decreto di autorizzazione dell'officina di produzione.

La qualità dei medicinali viene monitorata anche dopo l'immissione sul mercato. L'AIFA¹²⁻¹³, sentito l'Istituto Superiore di Sanità (ISS) e la Commissione consultiva tecnico-scientifica, stabilisce il programma annuale di controllo delle composizioni dei medicinali, le cui analisi sono effettuate dall'Istituto Superiore di Sanità" (DL 24/04/2006 N° 219)⁶. Gli accertamenti che l'ISS esegue sui medicinali generici sono gli stessi che vengono effettuati su tutti i medicinali. Il controllo consiste nella verifica della rispondenza alle specifiche riportate nella documentazione del produttore e/o nelle monografie di Farmacopea europea.

In base al tipo di principio attivo e di forma farmaceutica, il controllo del medicinale viene effettuato attraverso l'esecuzione di opportune verifiche analitiche:

- Identificazione, dosaggio e determinazione della purezza del p.a.
- Identificazione e dosaggio del p.a. nella forma farmaceutica
- Determinazione degli eventuali prodotti di degradazione
- Verifica delle caratteristiche tecnologiche della formulazione
- Esecuzione di analisi specifiche

Opportune verifiche vengono eseguite anche sugli eccipienti nel caso in cui ciò sia ritenuto necessario per valutare la qualità del medicinale. Sulla base dei risultati sperimentali e della valutazione della documentazione del produttore, l'ISS emette quindi un certificato analitico ed esprime un parere relativamente alla qualità del medicinale esaminato.

Il certificato e il parere sono trasmessi all'AIFA per i seguiti di conseguenza.

1.5 LA BIODISPONIBILITA',¹⁴

Secondo l'OMS, i farmaci equivalenti sono bioequivalenti, ossia farmaci che, rispetto alla specialità di riferimento, hanno una "biodisponibilità" simile, stessa velocità di assorbimento e percentuale assorbita. Hanno, in pratica, lo stesso comportamento una volta assunti, e parametri come efficacia terapeutica, potenza d'azione, tempo di comparsa dell'effetto e sua durata, effetti collaterali e loro incidenza, identici.

La biodisponibilità è una delle principali proprietà farmacocinetiche dei medicinali, indica sia la quantità di farmaco che entra nell'organismo dopo la somministrazione di una preparazione farmaceutica, sia la facilità con la quale esso viene assorbito e si rende quindi disponibile per esercitare la sua attività farmacologica. Perché una sostanza abbia il suo effetto farmacologico, è necessario che raggiunga concentrazioni sufficienti a livello dei recettori tissutali e degli organi che rispondono alla sua azione. La biodisponibilità è completa e rapida con la somministrazione per via endovenosa, mentre per tutte le altre vie di somministrazione dipende da molti fattori, legati all'assorbimento, ai processi di produzione, alle condizioni generali del soggetto. La biodisponibilità del farmaco varia a seconda delle vie di somministrazione e della relativa cinetica di assorbimento, ovvero il passaggio dal sito di somministrazione al torrente ematico.

Fattori che condizionano l'assorbimento del farmaco sono:

- la sua formulazione
- le vie di somministrazione che possono essere parenterale, non-parenterale, topiche, cioè mirate
- le superfici di assorbimento, ad esempio, a livello intestinale si ha il maggior assorbimento a causa della elevata superficie sviluppata da villi e microvilli;
- la vascolarizzazione del sito di assorbimento, il flusso ematico nel sito di somministrazione, condizionano l'assorbimento del farmaco;
- la permeabilità, ad esempio un farmaco lipofilo passa più facilmente attraverso le barriere cellulari, così come un farmaco indissociato (acido e base deboli);
- il coefficiente di ripartizione olio/acqua (rapporto lipofilia/idrofilia); ecc.

Per quanto riguarda, per esempio, la via orale, influenza notevole hanno i tempi di assunzione, il contenuto gastrico, il pH gastrointestinale, la motilità del tratto digerente, le trasformazioni biochimiche che si verificano nel lume e sulla parete del tubo digerente, la flora batterica, gli enzimi digestivi, la metabolizzazione epatica. Per la via di somministrazione intramuscolare sono, invece, importanti il punto di iniezione, le anomalie del circolo locale, l'insolubilità al pH dei tessuti, le variazioni rispetto alle diluizioni ottimali raccomandate dalla casa produttrice, la presenza di fenomeni di inattivazione locale (per esempio, l'aminofillina è scarsamente assorbita per via intramuscolo a causa di enzimi presenti nel tessuto muscolare), l'assorbimento dei farmaci per via rettale risulta peraltro imprevedibile. È, quindi, importante definire il concetto di *biodisponibilità* (F), come un parametro biologico che misura l'entità dell'assorbimento ed è, a sua volta, derivante dalla misurazione delle variazioni di concentrazione plasmatica nel tempo di un farmaco che è stato assorbito, fino al raggiungimento di un valore massimo (picco) di concentrazione. Dalle variazioni

di concentrazione, nel tempo successivo alla somministrazione, si evincono poi una serie di valori, che consentono di misurare la cinetica del farmaco stesso, caratterizzandone, quindi, la dose ottimale, nonché la potenziale efficacia ed i possibili limiti ascrivibili alla tossicità. Tale valutazione avviene, nella pratica, misurando l'ampiezza delle curve derivanti dalle misurazioni delle concentrazioni nel tempo e generando successivamente, a partire da esse, parametri noti, come “area sotto la curva”, “concentrazione di picco massimo”, “tempo di picco massimo”, ed altri (figura 1).

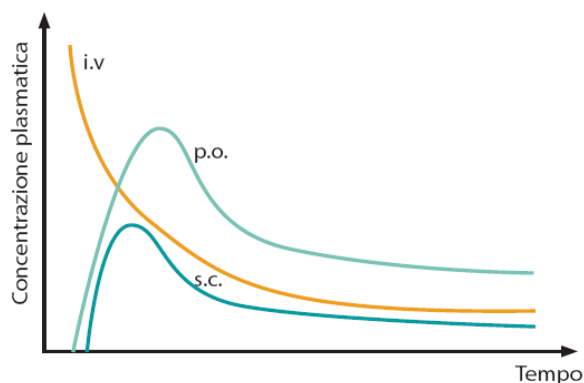


Figura 1: curve di biodisponibilità

La biodisponibilità viene definita anche come frazione della dose somministrata che raggiunge il circolo generale come farmaco immodificato. Ad esempio, per quel che riguarda la somministrazione per os, si può verificare una biodisponibilità incompleta rispetto a quella teorica, attribuibile ad un assorbimento incompleto, e conseguente all'eliminazione per via enterale, quando la molecola è troppo polare per essere assorbita oppure perché la forma farmaceutica “compressa” non rilascia completamente il principio attivo in essa contenuto.

Un'altra causa di biodisponibilità incompleta risiede nel cosiddetto metabolismo di primo passaggio, che comporta la veicolazione diretta del farmaco assorbito dall'intestino ai vasi tributari epatici, con conseguente epatometabolizzazione prima della diffusione nel circolo sistemico. La biodisponibilità di un farmaco ha rilevanti ricadute sulla pratica terapeutica, perché è il principale parametro attraverso il quale si evince la posologia (dose o range di dosi da somministrare) in dipendenza della via di somministrazione. Ad esempio, se un farmaco ha una caratteristica biodisponibilità orale di 0.1, la dose necessaria, a parità di effetto terapeutico, dovrà essere dieci volte maggiore rispetto a quella efficace per via endovenosa. Dal punto di vista matematico, la biodisponibilità si calcola confrontando la concentrazione plasmatica dopo somministrazione per os con quella ottenuta dopo iniezione endovenosa, seguendo la funzione concentrazione plasmatica nel tempo, che genera l'area sotto la curva (AUC), in accordo alla formula:

$$F = AUC_{os} / AUC_{ev}$$

Inoltre, minore sarà la biodisponibilità per via orale o qualsiasi altra via, maggiore sarà la dose da somministrare, al fine di garantire pari efficacia rispetto alla via endovenosa (considerata come 100% del farmaco biodisponibile). A livello sperimentale si può verificare se il farmaco per via

orale presenta biodisponibilità diversa dalla somministrazione endovenosa per cause metaboliche o per mancato assorbimento, dosando non solo il farmaco, ma anche i suoi metaboliti. Se la somma dell'area sottesa alle due curve, metaboliti + farmaco, è uguale all'area sottesa del farmaco somministrato per via endovenosa, allora tale mancata biodisponibilità è dovuta a processi di metabolizzazione; se non ci sono metaboliti è dovuta, invece, al mancato assorbimento. La biodisponibilità corrisponde, quindi, all'*area sottesa alla curva concentrazione plasmatica-tempo* (AUC). Bisogna, inoltre, tenere conto del fatto che, poiché la biodisponibilità di un farmaco dipende dall'assorbimento, essa è significativamente influenzata dagli stessi fattori condizionanti quest'ultimo, in aggiunta allo stato metabolico attuale del paziente, dal profilo fisiologico (metabolizzatore rapido o lento) alla comorbilità condizionanti il metabolismo, la distribuzione e l'eliminazione del farmaco, il pH tissutale, l'aderenza del paziente alla prescrizione, la salificazione, gli eccipienti ed altri ancora. La *biodisponibilità relativa*, invece, è la biodisponibilità di una formulazione farmaceutica rispetto a quella di una formulazione di riferimento, somministrata alla medesima dose e attraverso la stessa via.

Se due forme farmaceutiche diverse (ad esempio, compresse e capsule) o uguali, ma con eccipienti diversi, contenenti la stessa quantità di principio attivo, producono lo stesso effetto in termini di intensità, esse possono essere definite bioequivalenti. Quindi, due preparazioni sono considerabili bioequivalenti se non differiscono significativamente per quanto riguarda i seguenti parametri: area sottesa alla curva concentrazione plasmatica-tempo (AUC), picco di concentrazione massima (C_{max}; definisce l'intensità dell'effetto) e tempo di raggiungimento del picco (T_{max}; definisce la potenza). Formulazioni bioequivalenti che rispondano a tali requisiti possono essere usate l'una in sostituzione dell'altra nel rispetto del profilo beneficio/rischio.

1.6 LA BIOEQUIVALENZA¹⁴

Due farmaci o due preparazioni dello stesso farmaco sono considerati bioequivalenti quando i loro profili concentrazione/tempo, ottenuti in seguito a somministrazione della stessa dose, sono così simili da non comportare differenze significative in termini di efficacia e sicurezza.

Il termine "*bioequivalenza*" definisce quindi, l'equivalenza media di due farmaci aventi profilo di biodisponibilità simile. Occorre ricordare che gli studi tramite i quali viene misurata la bioequivalenza dei prodotti non utilizzano parametri clinici di efficacia, bensì si limitano a confrontare la biodisponibilità sistemica di due prodotti, che può poi risultare simile ma non identica, in quanto ci si basa sul concetto che due preparazioni farmaceutiche dello stesso principio attivo, pur avendo un profilo di disponibilità diverso (purché compreso in un certo ambito di valori), possano essere equivalenti sul piano terapeutico.

I test di bioequivalenza sono basati sul confronto statistico di parametri farmacocinetici che caratterizzano la biodisponibilità dei due prodotti: generalmente vengono usati i parametri AUC, C_{max} e T_{max} che non devono variare nel tempo rispetto al prodotto test di $\pm 20\%$; quando non è possibile utilizzare questi parametri plasmatici, si può ricorrere a parametri relativi all'escrezione urinaria o a parametri farmacodinamici direttamente correlabili con l'esposizione del farmaco.

Gli studi di bioequivalenza¹⁴ sono studi clinici randomizzati e controllati (RCT), generalmente cross-over in dose singola. Uno studio di bioequivalenza consiste nel somministrare ad un certo numero di volontari sani una dose singola di due medicinali: il medicinale di riferimento (medicinale di marca) e un medicinale di uguale composizione, forma e dosaggio, detto medicinale

test. I due farmaci sono somministrati in due sedute differenti distanziate tra di loro di almeno una settimana secondo le “Note for guidance on the investigation of bioavailability and bioequivalence”. Il numero minimo previsto di volontari che partecipano ad uno studio di BE è di 12. Tuttavia, poiché per meri motivi statistici i risultati dello studio sono più affidabili con un numero di soggetti maggiore, in genere i volontari sono almeno 24, sino ad essere anche più di 40. Le procedure dello studio prevedono che i volontari partecipanti abbiano un'età di almeno 18 e non superiore a 55 anni, inoltre né i volontari né l'operatore sanitario addetto alla somministrazione sanno quale dei due farmaci viene somministrato. Subito prima della somministrazione viene prelevato un campione di sangue che deve risultare negativo per la presenza del farmaco. Dopo la somministrazione, a intervalli di tempo prefissati, ogni volontario è sottoposto a prelievi di sangue seriali, sui quali verrà ricercato e quantificato il farmaco per un periodo minimo di 24 ore. Il farmaco viene misurato mediante strumenti molto sofisticati e precisi chiamati cromatografi. Queste procedure si ripetono con le stesse modalità quando viene somministrato il secondo farmaco.

Nel sangue dei volontari vengono misurati una serie di parametri i più importanti dei quali sono:

- la concentrazione massima raggiunta dal farmaco nel sangue (C_{max});
- il tempo impiegato dal farmaco a raggiungere la C_{max} (T_{max}).
- l'area AUC (area sotto la curva che rappresenta l'andamento della concentrazione plasmatica nel tempo, proporzionale alla quantità di farmaco assorbita)

Due farmaci con biodisponibilità simile generano due curve concentrazione/tempo simili a quelle della figura 2.

Bioequivalenza: curve concentrazione/tempo¹⁵

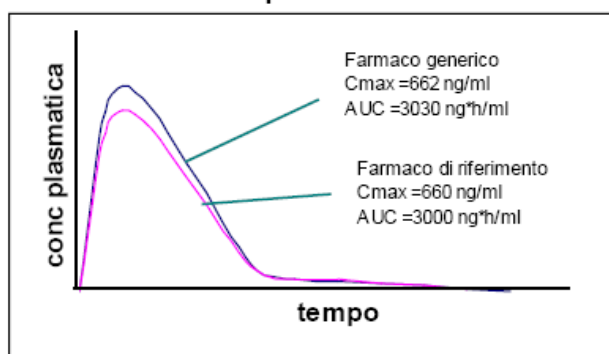
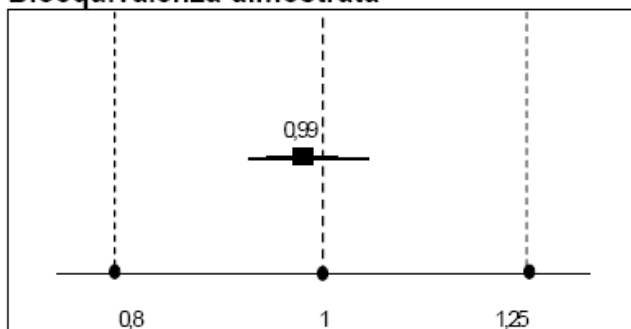


Figura 2: curve di bioequivalenza di due farmaci

Il valore del quoziente di C_{max} e AUC in questo caso è prossimo a 1 e l'intervallo di confidenza è stretto perché c'è poca variabilità nelle misure, infatti è compreso tra i limiti 0,8 -1,25 (figura 3).

Bioequivalenza dimostrata



La figura 4 riporta invece due esempi di non accettabilità dello studio di bioequivalenza¹⁵.

Due esempi di farmaci la cui bioequivalenza non è dimostrata¹⁵

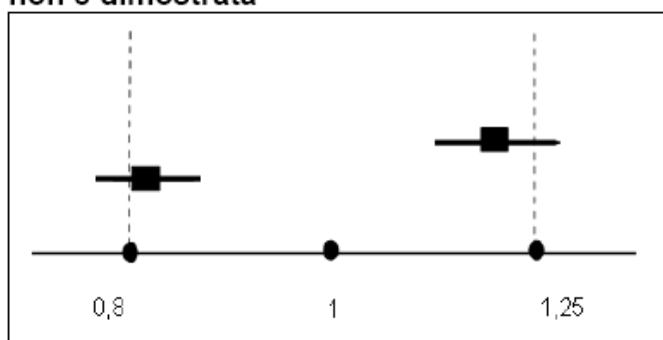


Figura 4: due farmaci non bioequivalenti

Sulla base di questi parametri viene costruita una curva, detta curva concentrazione/tempo, dove sono riportati i livelli del farmaco raggiunti nel sangue ad ogni tempo di prelievo. Dalla curva ottenuta viene calcolato un terzo parametro chiamato Area sotto la Curva concentrazione/ tempo (AUC) che rappresenta la biodisponibilità del farmaco.

L'accertamento della bioequivalenza si effettua confrontando Cmax, Tmax ed AUC del medicinale test con quelli del medicinale di riferimento. Per il confronto si fa uso di metodi statistico-matematici che permettono di ridurre al minimo, se non di eliminare, l'influenza di quei fattori (variabili) che possono alterare i risultati dello studio.

1.7 INTERVALLO ACCETTATO DI BIOEQUIVALENZA¹⁶

Le norme internazionali stabiliscono un intervallo di variabilità convenzionale come “range ammissibile” di bioequivalenza (figura 5) indipendentemente dal parametro farmacocinetico considerato per confrontare la biodisponibilità del prodotto testato con quella del prodotto standard.

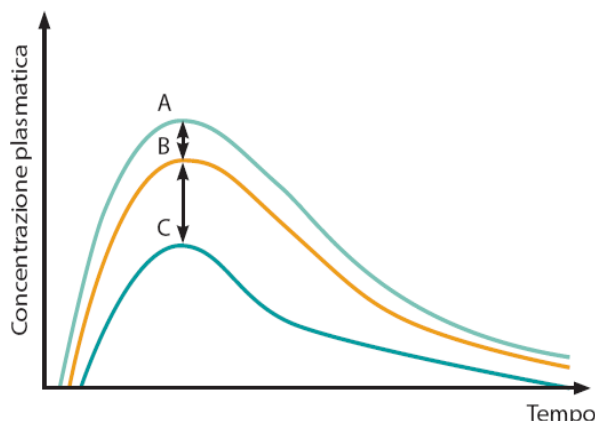


Figura 5: intervallo di bioequivalenza

Tale intervallo è fissato nel range 0,80-1,25, quando si considera la media dei rapporti individuali tra le AUC oppure entro il range $\pm 0,20$ ($\pm 20\%$) quando si utilizza la differenza tra parametri normalizzata per il parametro della formulazione standard. Il livello di confidenza è generalmente fissato al 90%.

Gli studi di bioequivalenza si propongono di verificare l'assenza di differenze clinicamente rilevanti attraverso la stima di una differenza minima ammissibile. I limiti imposti dalle autorità regolatorie indicano che gli intervalli di confidenza al 90% dei parametri medi presi in considerazione devono ricadere fra l'80% e il 125%. I parametri di riferimento sono costituiti dalla concentrazione sierica di picco o concentrazione massima (C_{max}) dal tempo impiegato per raggiungerla (T_{max}) e dal rapporto tra le aree sotto la curva di concentrazione plasmatica (AUC) in funzione del tempo fra le formulazioni a confronto. Sebbene tra un prodotto e l'altro potrebbe esserci una variazione fino al 45% in realtà questo non accade, perché l'obbligo di presentare un intervallo di confidenza entro i limiti stabiliti spinge i produttori a mantenersi abbastanza vicini al 100%. Infatti le differenze tra specialità medicinale di riferimento ed equivalente, di solito, sono contenute entro il 10% e più spesso entro il 3%.

La valutazione di un fenomeno biologico, come ad esempio la cinetica di un farmaco da confrontare a quella di un altro, è soggetta ad estrema variabilità e, quindi, difficilmente valutabile in modo corretto, se non vengono utilizzati opportuni metodi per la sua misurazione che consentano di eliminare la possibile rilevante variabilità dei valori riferiti allo stesso parametro misurato in più individui di una popolazione. Quando si valuta la bioequivalenza tra farmaci generici o tra generici e originator, non è sufficiente un semplice confronto dei valori medi delle rispettive concentrazioni plasmatiche, ma si impone piuttosto una normalizzazione dei dati che consente di giudicare se due valori di concentrazione plasmatica (e i parametri che da questa dipendono) si possano considerare realmente equivalenti o siano invece molto differenti tra loro e, quindi, non equivalenti. Tale metodo per la normalizzazione viene definito come intervallo (o limite) di confidenza e viene fissato entro il 90% (IC90%).

Sostanzialmente, la bioequivalenza, dovrebbe garantire un profilo di biodisponibilità simile tra il farmaco originatore ed il suo generico, infatti, non è sufficiente che generatore e generico siano caratterizzati dalla stessa forma farmaceutica per garantire gli stessi parametri farmacocinetici e farmacodinamici; in linea di massima, ciò potrebbe bastare solo se sussistesse la certezza che

entrambi fossero prodotti secondo gli stessi standard di produzione, medesima purezza di materie prime, etc. Tuttavia, poiché tale corrispondenza di parametri e requisiti è sostanzialmente virtuale, tale concetto viene stabilito da una norma: "se generatore e generico, dopo la somministrazione, hanno biodisponibilità simile è probabile che produrranno gli stessi effetti terapeutici attesi". Pertanto, due farmaci si ritengono bioequivalenti solo se *"l'intervallo di confidenza al 90% per i rapporti delle medie dei valori di AUC e Cmax saranno compresi tra 0,80 e 1,25"*.

Utilizzando l'intervallo di confidenza si può, quindi, stabilire con certezza la bioequivalenza di due farmaci i cui valori del rapporto siano ricompresi nel range del $\pm 20\%$, escludendo tutti i prodotti i cui limiti ricadono al di fuori di tali, valori anche se la loro media ricadesse all'interno del range stabilito. È possibile, di conseguenza, affermare che la metodologia utilizzata attualmente negli studi di bioequivalenza consente di stimare la "bioequivalenza media" e la "bioequivalenza di popolazione", ma non è sufficientemente potente e discriminante da riuscire a percepire anche una "bioequivalenza individuale". In base a questa considerazione il medico e il paziente che utilizzino un farmaco "bioequivalente" possono aspettarsi un risultato terapeutico "mediamente equivalente" rispetto alla popolazione complessiva degli utilizzatori, ma non è certo possibile fornire informazioni circa la probabilità che la risposta del singolo paziente alle due formulazioni diverse (farmaco di riferimento e bioequivalente) sia sovrapponibile. Il problema è particolarmente sentito per i farmaci per uso cronico dotati di scarsa maneggevolezza e di basso indice terapeutico. Pur rimanendo valido in generale il concetto di sostituibilità tra il farmaco di riferimento e un farmaco generico o bioequivalente, è evidente come possa essere importante conoscere, per i singoli prodotti alternativi, il range di scostamento dei parametri di confronto così da poter scegliere il prodotto che più si avvicina a quello di riferimento. Inoltre, questa variabilità "interna" tra farmaci generici non permette un diretto confronto tra loro, in quanto essi vengono confrontati esclusivamente con la specialità di riferimento e non è possibile estrapolare automaticamente una equivalenza tra di loro. Il concetto di bioequivalenza non gode, infatti, della proprietà transitiva: non è possibile affermare, senza una verifica diretta, che due prodotti, ciascuno bioequivalente allo stesso standard di riferimento, siano bioequivalenti tra di loro.

1.8 LE FORMULAZIONI CHIMICHE

I farmaci equivalenti sono bioequivalenti, ossia farmaci che, rispetto alla specialità di riferimento, hanno una biodisponibilità simile, stessa velocità di assorbimento e percentuale assorbita. Hanno, in pratica, lo stesso comportamento una volta assunti e parametri come efficacia terapeutica, potenza d'azione, tempo di comparsa dell'effetto e sua durata, effetti collaterali e loro incidenza, identici. Per documentare ciò esistono criteri standardizzati a livello europeo, a cura dell'EMA.

La concessione da parte dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) di una Autorizzazione all'Immissione in Commercio (AIC) di un medicinale equivalente si basa sulla dimostrazione della qualità del prodotto e della sua bioequivalenza rispetto al medicinale originatore. La Farmacopea Ufficiale definisce la solubilità delle sostanze secondo la scala riportata nella tabella seguente:

Indicazione	volume approssimativo di solvente in ml per g di sostanza
Solubilissimo	meno di 1
molto solubile	da 1 a 10
solubile	da 10 a 30
moderatamente solubile	da 30 a 100
poco solubile	da 100 a 1000
molto poco solubile	da 1000 a 10000
praticamente insolubile	più di 10000

Il termine “parzialmente solubile” è usato nel caso di miscele di cui solo alcuni componenti si disciolgono. Il termine “miscibile” è usato per descrivere un liquido che è miscibile in tutte le proporzioni con il solvente indicato. La solubilità delle sostanze varia ampiamente e, ad eccezione delle sostanze solubilissime in un idoneo solvente, essa varia all’interno della stessa classe: per es., 1 g di una sostanza molto solubile può disciogliersi in un volume che varia da 1 a 10 ml. Un altro elemento che deve essere considerato è che le classi di solubilità riportate in tabella non fanno riferimento al tempo necessario per la dissoluzione. Dunque, per definire il concetto di solubilità occorre:

1. individuare i fattori che regolano la dissoluzione di una sostanza in un adatto solvente;
2. individuare i fattori che regolano la velocità di dissoluzione.

Bisogna, inoltre, ricordare che i sali presentano coefficienti di solubilità diversi a seconda delle combinazioni catione - anione. Il grafico (*Figura 6*) che segue mostra la variazione di solubilità con la temperatura.

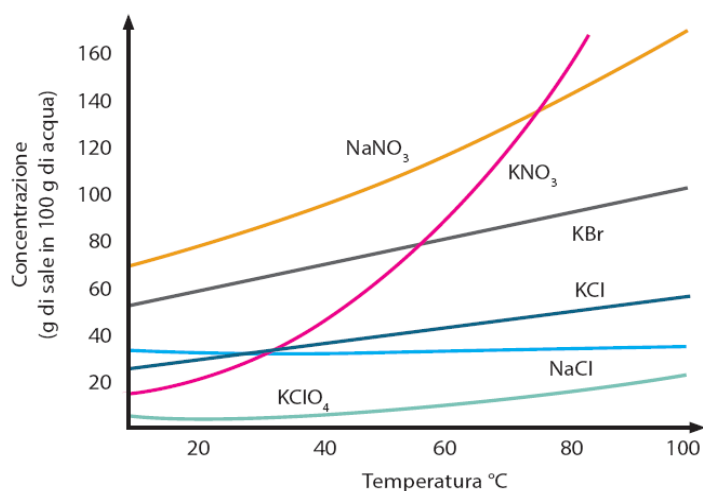


Figura 6 : variazione solubilità in funzione della temperatura

Dal grafico risulta evidente la differente solubilità di KCl (Cloruro di Potassio) e KBr (bromuro di potassio). Questo differente comportamento è correlabile alle dimensioni degli ioni ed alla **solvatazione**(*interazione tra soluto e solvente che porta le singole molecole di soluto disciolto a circondarsi di molecole di solvente*) con le molecole del solvente.

La salificazione è il processo che consente di cambiare le proprietà chimico-biologiche di un principio attivo senza variarne la struttura originaria. In questo modo è possibile variarne la cinetica, l'assorbimento e le proprietà chimico-fisiche (stabilità, igroscopicità, dissoluzione). Tuttavia, è bene considerare che sali diversi dello stesso principio attivo rappresentano prodotti distinti, caratterizzati da un proprio profilo chimico e biologico differente e i cui effetti non si possono prevedere con certezza se riferiti ad un principio attivo standard. Quindi, **è fondamentalemente errato ritenere che due salificazioni diverse dello stesso principio attivo si comportino, in termini di efficacia terapeutica e tossicità, in modo identico.**

La forma farmaceutica utilizzata per la veicolazione del farmaco, le sue caratteristiche, il metodo di preparazione o produzione esercitano una profonda influenza sulla biodisponibilità del principio attivo somministrato per via orale. Infatti, il farmaco, una volta somministrato, deve subire una serie di processi per raggiungere il circolo sistemico, come ad esempio avviene per le capsule, infatti queste, una volta ingerite, subiranno in un primo momento la dissoluzione dell'involucro. In seguito, troveremo il farmaco in soluzione nei fluidi gastrointestinali per poi essere assorbito da villi e microvilli e, quindi, riversarsi nel torrente circolatorio. Riguardo alle compresse, invece, esse subiranno dopo ingestione per via orale un processo di disaggregazione o dissoluzione, dopo il quale il principio attivo sarà assorbito e riversato nel plasma. Per essere assorbito il farmaco deve essere disciolto nei fluidi gastrointestinali e di conseguenza, maggiore è il numero dei processi che subirà per passare in soluzione maggiore è la probabilità che tale forma farmaceutica riduca la biodisponibilità del farmaco. Generalmente, la biodisponibilità di un principio attivo tende a diminuire secondo un determinato ordine, sarà maggiore per le soluzioni acquose mentre diminuirà per sospensioni, polveri, capsule, compresse non rivestite e compresse rivestite.

Gli **eccipienti** sono definiti come qualsiasi materiale contenuto nella forma farmaceutica finale che non siano il principio attivo. Essi sono sostanze riconosciute relativamente sicure sulla base di dimostrazioni farmaco-tossicologiche (GRAS, generally recognized as safe). Essi sono essenziali per la somministrazione del principio attivo, in quanto permettono di formulare in maniera precisa la forma di dosaggio in modo da veicolare il farmaco al sito di destinazione. Il farmaco, quindi, non contiene il solo principio attivo, ma anche composti di supporto, sostanze farmacologicamente inerti dotate di una funzionalità utile al principio attivo stesso. I requisiti di queste sostanze sono simili a quelli richiesti ai principi attivi, in quanto essi devono rispondere a criteri di qualità, sicurezza, funzionalità, tuttavia, alcuni eccipienti in certi casi possono produrre reazioni avverse anche gravi dovute a tossicità diretta, allergie, immunotossicità e intolleranza. L'eccipiente, quindi, può influire in modo significativo sulla bioequivalenza di un principio attivo e, di conseguenza, sulla sua efficacia terapeutica, perché al fine di ottenere lo stesso effetto terapeutico è essenziale che il principio attivo sia assorbito nella stessa quantità e alla stessa velocità. Il risultato terapeutico dello stesso principio attivo supportato da eccipienti diversi può, pertanto, essere diverso, nonostante siano presenti la stessa quantità di principio attivo, la stessa formulazione e venga utilizzata la stessa

via di somministrazione, a meno che non sussista una bioequivalenza dimostrata.

La normativa vigente, basata sul D.L. 323 del 20/06/96 convertito nella legge 425 dell'8 agosto 1996⁴, stabilisce che i generici debbano avere “la stessa composizione quali-quantitativa in principi attivi, la stessa forma farmaceutica e le stesse indicazioni terapeutiche” mentre non vengono dettate norme per quanto riguarda la composizione degli eccipienti. Il problema non è di poco conto, soprattutto per quel che riguarda alcune forme farmaceutiche, tra cui le compresse. Non a caso la classe medica è diventata sempre più attenta, negli ultimi anni, ai problemi di allergia o di generica intolleranza ai diversi tipi di sostanza. In base alla normativa attuale è facilmente ipotizzabile che due farmaci, pur essendo tra loro bioequivalenti dal punto di vista del principio attivo, possano presentare invece differenze notevoli per quanto riguarda la composizione dei loro eccipienti. Da queste differenze possono scaturire problemi di ordine tossicologico, che possono, a loro volta, comportare la necessità di trattamenti costosi o ospedalizzazioni dovute ad eventi avversi gravi direttamente correlati alla formulazione della specialità (gravando così sulla spesa sanitaria).

1.9 IL COSTO DEI FARMACI EQUIVALENTI

I medicinali equivalenti hanno un prezzo inferiore di almeno il 20% rispetto ai medicinali di marca, come diretta conseguenza della scadenza del brevetto del principio attivo di cui è composto il medicinale, poiché decadono i privilegi della proprietà intellettuale che un'azienda detiene sull'invenzione o scoperta della sostanza, privilegi, che consentono all'azienda proprietaria di vendere in esclusiva il farmaco (detto anche innovatore). Scaduto il brevetto, la legge consente a chiunque sia in possesso dei mezzi tecnologici e delle strutture idonee, di riprodurre, fabbricare e vendere, previa autorizzazione dell'AIFA, un medicinale la cui efficacia e sicurezza sono ormai consolidate e ben note.

Chi chiede l'autorizzazione per un medicinale equivalente può praticare prezzi molto competitivi rispetto all'azienda titolare del prodotto di marca perché:

- non deve investire risorse nella ricerca (il principio attivo è noto);
- non deve condurre studi preclinici ;
- non deve condurre studi clinici per dimostrare l'efficacia e la sicurezza del medicinale nell'uomo.

L'introduzione di un medicinale equivalente sul mercato costituisce anche un notevole vantaggio per il Servizio Sanitario Nazionale, le quote di denaro pubblico risparmiate per il rimborso dei farmaci generici possono essere spostate a favore, per esempio, dei farmaci innovativi o orfani.

E' bene precisare, infine, che “il minor costo dei generici non è la conseguenza di minori controlli”, infatti, i numerosi controlli di qualità cui sono sottoposti i medicinali da parte dell'AIFA sono gli stessi per tutti i medicinali, sia che si tratti di medicinali di marca, sia che si tratti di farmaci equivalenti.

Se l'equivalente è un medicinale rimborsato dal Servizio Sanitario Nazionale (SSN), l'AIFA, dopo negoziazione del prezzo con le aziende produttrici, include sia l'originatore che gli equivalenti corrispondenti in una lista chiamata “lista di trasparenza”¹⁷. A partire dall'anno 2011, per

l'erogazione a carico del SSN dei medicinali equivalenti di classe A ai fini della rimborsabilità, l'AIFA, sulla base di una ricognizione dei prezzi vigenti nei paesi dell'Unione Europea, ha fissato un prezzo massimo di rimborso per confezione, a parità di principio attivo, di dosaggio, di forma farmaceutica, di modalità di rilascio e di unità posologiche. La dispensazione di medicinali aventi le medesime caratteristiche, e prezzo di vendita al pubblico più alto di quello di rimborso, è possibile previa corresponsione da parte dell'assistito della differenza tra il prezzo di vendita e quello di rimborso. (D.L. n. 78 del 31.05.2010 in Suppl. Ord. n. 114/L , G.U. n. 125 del 31.05.2010, come convertito dalla L. n. 122 del 30.07.2010)¹⁰.

Quindi per tutti i farmaci equivalenti inclusi in tale lista viene stabilito il “ prezzo di riferimento” (PR), cioè il prezzo di rimborso massimo fissato in corrispondenza del prezzo più basso esistente tra i farmaci della categoria terapeutica di appartenenza. Il SSN, quindi ,rimborsa solo la quota corrispondente al prezzo di riferimento, nel caso in cui il farmaco prescritto possieda un prezzo maggiore di quello di riferimento,la differenza è a carico del paziente. Nel caso in cui il prezzo del farmaco sia minore o uguale rispetto al prezzo di riferimento il paziente non ha alcun costo a suo carico.La lista di trasparenza contenente i medicinali equivalenti in commercio con i relativi prezzi di riferimento (PR) organizzati per principio attivo, dose e numero di unità posologiche, viene aggiornata mensilmente dall'AIFA ed è disponibile nel sito internet dell'Agenzia¹⁷.

La finalità del prodotto equivalente è quella di ridurre o contenere il prezzo dei medicinali il cui brevetto è scaduto, facendo risparmiare il SSN ed i cittadini e, al tempo stesso, mantenendo un equivalente livello di benefici terapeutici e rischi.

1.10 LA STRATEGIA AMERICANA: L'ORANGE BOOK¹⁸

Per supportare la sostituibilità dei prodotti farmaceutici, che nasce dall'esigenza di una politica di riduzione dei costi, e per garantire medici e pazienti sull'efficacia, la sicurezza e l'equivalenza terapeutica tra prodotti diversi, l'FDA dal 1979 pubblica annualmente l'Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence Evaluation, noto come Orange Book. Tale lista riporta tutti i prodotti autorizzati dall'Agenzia regolatoria americana, affiancati dalla valutazione sull'equivalenza terapeutica tra i diversi prodotti, identificata con un codice. I prodotti farmaceutici per i quali è stata dimostrata la bioequivalenza vengono segnalati con il codice A, seguito da una seconda lettera:

- la sigla AB indica quei prodotti per i quali la ditta ha presentato una specifica documentazione di bioequivalenza (con studi in vitro e in vivo) al momento dell'approvazione. È la sigla più frequentemente ritrovata nella pubblicazione;
- la sigla AA indica quei prodotti per i quali si ritiene non ci possano essere problemi di bioequivalenza e per i quali sono accettati studi in vitro;
- la sigla AN indica i prodotti per aerosol con dispositivo di erogazione per i quali è stata accertata l'uniformità di dose erogata;
- la sigla AO indica la bioequivalenza tra preparazioni iniettabili a base oleosa che presentano lo stesso veicolo;
- la sigla AP indica gli iniettabili, per i quali è stata garantita la bioequivalenza

considerando concentrazione, conservanti, modalità di costituzione della soluzione, volume;

- la sigla AT indicano prodotti per uso topico per i quali la bioequivalenza è soddisfatta da studi in vivo.

Un prodotto marcato con codice B viene ritenuto non essere un equivalente terapeutico, per inadeguate prove di evidenza sulla bioequivalenza stessa. È pertanto possibile, tramite consultazione cartacea o on-line, una valutazione sulla possibilità di sostituzione di un prodotto con un altro, fugando qualsiasi dubbio sull'appropriatezza di tale scelta.

1.11 LE INDICAZIONI TERAPEUTICHE

Le indicazioni terapeutiche approvate risultano un elemento differenziatore tra medicinali generici e originatori e tra generico e generico. È noto come spesso le aziende titolari dell'AIC dei medicinali originatori sfruttino tale difformità come argomento per dissuadere il medico dalla prescrizione del medicinale generico. Tale situazione si verifica per le seguenti motivazioni: la procedura di Mutuo Riconoscimento, praticata per l'attribuzione dell'AIC ai succitati "generici", prevede che un farmaco destinato al Mutuo Riconoscimento riceva dapprima l'autorizzazione di un Paese della Comunità Europea (Reference Member State) e successivamente tale autorizzazione venga riconosciuta dagli altri Paesi (Concerned Member State) ai quali viene presentata (non necessariamente a tutti i Paesi della Comunità Europea).

Nel caso di farmaci "essenzialmente simili" (le Linee guida EMEA CPMP/EWP/QWP/1401/98)¹⁹, come appunto i generici, la ditta produttrice è tenuta a presentare solo uno studio di bioequivalenza rispetto all'originatore. Le indicazioni terapeutiche proposte per il generico dipenderanno, e saranno identiche, al medicinale originatore commercializzato nel Reference Member State, ovvero nel Paese da cui parte la procedura di Mutuo Riconoscimento. In tale Paese il prodotto di marca potrebbe non avere tutte le indicazioni che, un medicinale contenente lo stesso principio attivo, ha in Italia se l'autorizzazione del prodotto italiano è solo "nazionale". Quando la procedura del generico giunge in Italia è possibile quindi che le indicazioni proposte siano difformi, in genere più limitate, rispetto al corrispondente farmaco di marca "nazionale" presente in tale paese. L'elemento chiave è il comma 1 dell'art. 7 della Legge 405/2001⁸, come modificato, relativo al "prezzo" di rimborso dei farmaci di eguale composizione "senza fare nessun riferimento alle indicazioni terapeutiche ed ad altri punti di differenza nel Riassunto delle Caratteristiche del prodotto tra l'originatore ed il generico". Per questo motivo entrano in lista di trasparenza medicinali aventi uguale composizione in principi attivi (intesi come frazione attiva del medicinale indipendentemente dalla sua salificazione o esterificazione o altro come bene specificato dal punto 5b dell'art. 10 del Codice Comunitario 219/06)⁶, forma farmaceutica, via di somministrazione, modalità di rilascio, numero di unità posologiche e dosi unitarie uguali.

Esempio classico è il farmaco antiaggregante clopidogrel, per il quale la maggioranza degli equivalenti in commercio non presentano l'indicazione relativa alla "Sindrome coronarica acuta" che è una delle indicazioni previste dall'originatore PLAVIX (tabella 1).

Indicazione	Nome commerciale
Prevenzione di eventi di origine aterotrombotica nei pazienti adulti con IM (da pochi giorni fino a meno di 35),ictus ischemico (da 7 giorni fino a meno di 6 mesi) o arteriopatia obliterante periferica comprovata	PLAVIX,C. ACTAVIS, C.ALTER,DOC, DR REDDY'S,EG,MYLAN,PENSA;RATIOPHARM, TEVA, CLOPIGAMMA,REVLIS.
Prevenzione di eventi di origine aterotrombotica nei pazienti adulti con SCA : -senza innalzamento del tratto ST (angina instabile o infarto miocardico senza onde Q) inclusi i pazienti sottoposti a posizionamento di stent in seguito a PCI, in associazione con ASA. -con innalzamento del tratto ST in associazione con ASA nei pazienti in terapia farmacologica candidati alla terapia trombolitica	PLAVIX, CLOPIDOGREL RATIOPHARM
Prevenzione di eventi di origine aterotrombotica e tromboembolica incluso l'ictus in pazienti adulti con FA che possiedono almeno un fattore di rischio per eventi vascolari, non idonei ad un trattamento a base di antagonisti della vitamina K (AVK) e che possiedono un basso rischio di sanguinamento.	PLAVIX

Tabella 1.Indicazioni riportate in scheda tecnica per i prodotti a base di clopidogrel disponibili in commercio

In merito a questa diversità si è pronunciata anche l'AIFA con la Nota (prot. STD4/191.P del 16.02.2011)²⁰, in risposta ad un quesito della Regione Emilia Romagna sulla difformità di indicazione dei diversi medicinali contenenti clopidogrel.

La suddetta Nota riporta infatti che: “Le differenze di indicazioni di Plavix® e suoi generici sono il semplice risultato del fatto che molti dei generici di Plavix® provengono da procedure europee di MRP/DC; essi hanno avuto come riferimento il Plavix® registrato da uno Stato membro diverso dall'Italia e possono essere autorizzati con indicazioni formulate in maniera diversa da quello del prodotto italiano. Il Plavix® e i suoi generici non sono un'eccezione, in quanto la differenza delle indicazioni terapeutiche è piuttosto la norma nelle procedure europee diverse dalla centralizzata. In questo contesto è possibile assicurare tutti che la prescrizione di un medicinale al posto di un altro non costituisce una prescrizione off-label perché la sostituibilità di un originatore (esempio Plavix®) con un suo generico si basa sulla documentazione di bioequivalenza e non sull'esecuzione di studi preclinici e clinici”. E ancora: “Il Piano terapeutico AIFA è riferito, come deve essere e come ribadito più volte, al principio attivo e non alle specialità medicinali”

Il parere dell'AIFA del febbraio 2011 ha sottolineato che :

- Entrano in lista di trasparenza medicinali aventi uguale composizione in p.a. (indipendentemente dalla salificazione, esterificazione o altro), forma farmaceutica, via di somministrazione, modalità di rilascio, numero di unità posologiche e dosi unitarie uguali.

- Se Plavix e generico liberano quantità coincidenti di frazione attiva di p.a., svolgerà comunque la sua attività terapeutica, indipendentemente dalle indicazioni autorizzate che, in questo contesto assumono più un valore di forma che di sostanza.
- Se le differenze tra generico autorizzato con procedura di mutuo riconoscimento/decentrata e il prodotto in commercio in Italia avessero un valore sostanziale e tale da costituire un rischio potenziale per la salute pubblica, la CTS dovrebbe negare il suo consenso allo specifico prodotto.
- Le liste di trasparenza mirano ad evitare strumentalizzazioni ai fini di concorrenza.
- Il Piano Terapeutico AIFA è riferito al p.a. e non alle specialità medicinali. Esso perciò costituisce un atto specialistico finalizzato all'appropriatezza.
- Alla luce di tutto ciò anche il farmacista dovrebbe essere del tutto rassicurato dalla prescrizione del medico, è garanzia del farmacista il fatto che se il MMG volesse prescrivere l'originator (nel nostro caso Plavix) lo farebbe certamente avvalendosi della facoltà di legge.

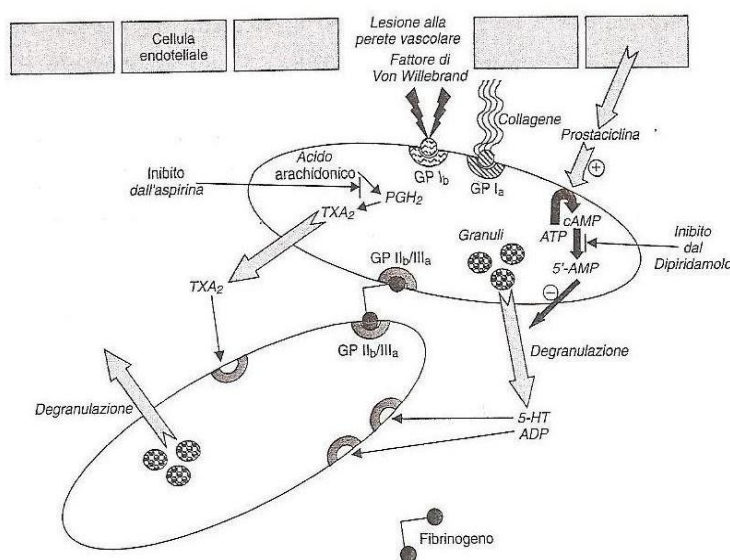
“pertanto si ritiene che non vi siano motivi per considerare i medicinali generici del clopidogrel approvati diversi tra loro o rispetto all'originatore dal punto di vista terapeutico”.

CLOPIDOGREL

2.1 AGGREGAZIONE PIASTRINICA E TERAPIA ANTIAGGREGANTE

Come mostrato in figura 2.1, il processo di aggregazione piastrinica è un processo che coinvolge numerosi recettori e mediatori chimici

Fig. 2.1 Meccanismi di aggregazione piastrinica



In condizioni normali l'endotelio possiede proprietà antiplastriniche, anticoagulanti e fibrinolitiche ma, dopo attivazione, anche pro-trombotiche. Un importante mediatore antitrombotico è la PGI_2 , sintetizzata dall'endotelio vasale, responsabile della stimolazione dell'adenilatociclastasi: elevati livelli di AMPc intrapiastrinici inibiscono l'attivazione delle piastrine e la conseguente aggregazione. L'endotelio lesionato, invece, è in grado di indurre l'adesione e l'aggregazione piastrinica attraverso la produzione di PAF (platelet activating factor) e del fattore di von Willebrand. Le piastrine, da parte loro, aderiscono alla superficie lesionata legandosi al collagene e al vWF, attraverso i loro specifici recettori presenti sulla superficie piastrinica²¹. Questo legame determina l'attivazione delle piastrine, processo nel quale l'aumento di calcio intracellulare ha un ruolo di notevole rilevanza, e comporta una cascata di eventi: tra questi si ha l'attivazione della fosfolipasi A_2 , la quale produce l'acido arachidonico che è substrato della ciclossigenasi-1 piastrinica e determina un'aumentata sintesi di trombossano A_2 , mediatore pro-aggregante. Altri mediatori vengono rilasciati dalle piastrine attivate attraverso l'esocitosi di granuli contenenti ADP e serotonina. Tutti questi mediatori dell'aggregazione presentano recettori sulla membrana piastrinica e, legandosi alle piastrine circolanti, determinano l'amplificazione del segnale pro-aggregante. In particolare l'ADP, legandosi ai suoi specifici recettori purinergici, denominati $P2Y_1$ e $P2Y_{12}$, è responsabile dell'attivazione del

complesso GPIIb- GPIIIa, il quale può legare il fibrinogeno. Quest'ultimo, ponendosi a ponte tra due molecole di GpIIb/IIIa di due piastrine adiacenti, ne provoca l'aggregazione²¹. L'aggregazione piastrinica, infine, è stimolata anche dalla trombina, prodotta dalla cascata della coagulazione plasmatica, attraverso il suo legame con i recettori Par (Proteinase activated receptors) 1 e 4 piastrinici²¹.

Le molteplici vie di segnalazione che sottendono l'aggregazione piastrinica individuano numerosi bersagli disponibili per inibire tale processo e che vengono utilizzati per lo sviluppo di farmaci che agiscono come antiaggreganti. La terapia antiaggregante è quella di base nella profilassi primaria e secondaria (ad esempio pazienti con pregresso infarto miocardico, ictus, attacchi ischemici transitori.) di eventi aterotrombotici²².

B01AC: ANTIAGGREGANTI PIASTRINICI		
Principio attivo	Forma farmaceutica	Regime di dispensazione
Abciximab	Fiale/flaconcini/fialoidi*	Osp1
Acido acetilsalicilico	Cpr/cps gastroresistenti	Rr
Cilostazolo	Cpr	Rr
Clopidogrel	Cpr riv	Osp1
		Rr per il dosaggio più basso
Cloricromene	Cps	Rr
Dipiridamolo	Cpr	Rr
Epoprostenolo	Fiale/flaconcini/fialoidi*	Osp1
Eptifibatide	Fiale/flaconcini/fialoidi*	Osp1
Iloprost	Fiale/flaconcini/fialoidi*	Osp1
Indobufene	Cpr	Rr
Lisina acetilsalicilato	Polv	Rr
Picotamide	Cpr	Rr
Prasugrel	Cor riv	Rr
Sulfinpirazone	Cpr	Rr
Ticlopidina cloridrato	Cpr	Rnr
Tirofiban	Fiale/flaconcini/fialoidi*	Osp1
Treprostinil	Fiale/flaconcini/fialoidi*	Osp2
Triflusal	Cps	Rr

Tab. 2.1: Farmaci antiaggreganti attualmente in commercio²¹

Tra gli antiaggreganti disponibili, l'acido acetilsalicilico è quello di riferimento, sia in relazione all'efficacia che al rischio di sanguinamenti in corso di terapia, i quali rappresentano il principale effetto collaterale dei farmaci antiaggreganti. La sua azione si esplica attraverso il blocco irreversibile della ciclossigenasi piastrinica e conseguente inibizione della produzione di trombano A_2 ²¹. Medesimo meccanismo d'azione riguarda la lisina acetilsalicilato e il triflusal²³. Il sulfinpirazone e l'indobufene²³ determinano, invece, l'inibizione reversibile della COX-1²³. La riduzione dell'attività del trombano A_2 si può ottenere anche con il trattamento con picotamide, la quale inibisce la trombano-sintetasi e blocca i recettori piastrinici del trombano²³. Un'altra classe di farmaci antiaggreganti sono le tienopiridine, farmaci che inattivano irreversibilmente il recettore dell'ADP e possono essere distinte in tre generazioni sulla base di miglioramenti nel

profilo farmacocinetico, farmacodinamico e di sicurezza: ticlopidina, il capostipite della classe, clopidogrel e prasugrel²¹. Un altro bersaglio per la terapia antiaggregante sono i recettori glicoproteici per il fibrinogeno, la cui funzione viene inibita da abciximab, eptifibatide e tirofiban. Oltre alla possibilità di inibire il processo dell'aggregazione piastrinica, la terapia può sfruttare molecole che mimano la fisiologica attività antiaggregante: l'epoprostenolo, l'iloprost e il treprostinil mimano la PGI₂ endoteliale, mentre il dipiridamolo inibendo le fosfodiesterasi, mantiene comunque elevata la concentrazione di AMPc intraplastrinica, aumentando la soglia di attivazione piastrinica²³.

Nella scelta dell'antiaggregante, la limitazione all'uso di farmaci diversi dall'acido acetilsalicilico è legata all'incidenza di effetti collaterali e al maggior costo. Tuttavia la scelta di un'alternativa si rende necessaria perché l'uso cronico di tale farmaco può talvolta comportare una perdita di efficacia. Altre volte si utilizza una terapia di combinazione tra ASA ed altri farmaci antiaggreganti, con diverso meccanismo d'azione, nel tentativo di avere un'interazione sinergica. Bisogna, però, prestare molta attenzione nella scelta della terapia combinata perché può esacerbare il rischio di sanguinamento²¹.

2.2 PROPRIETÀ FARMACODINAMICHE DI CLOPIDOGREL

Il clopidogrel è un derivato della tienopiridina utilizzato come antiaggregante piastrinico. Le tienopiridine sono profarmaci che, una volta attivati, si legano irreversibilmente al recettore di superficie delle piastrine per l'ADP (P2Y₁₂), inattivandolo. Come visto precedentemente, tale recettore è fisiologicamente preposto a stimolare

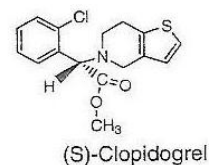


Fig. 2.2 Struttura chimica clopidogrel

l'attività adenilato-ciclasica piastrinica alla base delle reazioni di aggregazione ADP-mediate. Il blocco irreversibile del recettore per l'ADP ha un duplice effetto antiaggregante, dovuto sia all'inibizione dell'attivazione del complesso GPIIb-IIIa mediata dall'ADP, sia al blocco dell'amplificazione dell'attivazione piastrinica esercitata dal rilascio di ADP e altri fattori proaggreganti. L'effetto terapeutico si ottiene dopo 2-6 ore dalla somministrazione e raggiunge lo stato stazionario in 5-7 giorni²¹. Essendo elementi anucleati, privi di genoma, le piastrine non possono superare il blocco funzionale sintetizzando nuovi recettori. Pertanto, dopo sospensione del trattamento, la completa scomparsa dell'effetto antiaggregante delle tienopiridine implica il ricambio delle piastrine circolanti inattive, processo che richiede in media 7-10 giorni per completarsi, considerando un tasso fisiologico di turnover del pool piastrinico ematico intorno al 10- 15% al giorno.

2.3 PROPRIETA' FARMACOCINETICHE

Assorbimento

Dopo dosi orali singole e ripetute di 75 mg/die, il clopidogrel viene rapidamente assorbito. Le concentrazioni plasmatiche massime medie del clopidogrel immodificato sono raggiunte circa 45 minuti dopo la somministrazione. Il picco plasmatico del metabolita inattivo si manifesta circa un'ora dopo la somministrazione, ed ha una cinetica lineare, ovvero le concentrazioni plasmatiche aumentano in proporzione alla dose, nell'intervallo di dosi 50-150 mg di clopidogrel²⁴. L'assorbimento è almeno del 50% sulla base dell'escrezione urinaria dei metaboliti del clopidogrel²⁵.

Distribuzione

In vitro, il clopidogrel ed il suo principale metabolita circolante (inattivo) si legano in modo reversibile alle proteine plasmatiche umane (98% e 94%, rispettivamente). Il legame non è saturabile in vitro entro un ampio intervallo di concentrazioni²⁴⁻²⁵.

Metabolismo

Il clopidogrel è metabolizzato principalmente dal fegato. In vitro e in vivo, il clopidogrel viene metabolizzato in base a due vie metaboliche principali: quella mediata dalle esterasi che porta all'idrolisi nel suo derivato carbossilico acido SR 26334, inattivo, il quale rappresenta l'85% dei metaboliti circolanti; e quella mediata da molteplici citocromi P450. Attraverso due successivi step ossidativi, i citocromi CYP3A4, CYP2C19, CYP1A2 e CYP2B6 portano alla formazione del metabolita attivo di clopidogrel, il quale si lega rapidamente ed irreversibilmente ai recettori piastrinici, con conseguente inibizione dell'aggregazione piastrinica²⁵. Varianti genetiche di enzimi CYP450 possono avere effetti sulla capacità individuale di formare il metabolita attivo del clopidogrel²⁵, in particolare è noto che i polimorfismi del CYP2C19 influenzano la farmacocinetica e gli effetti antiplastrinici del farmaco. Studi di farmacogenetica hanno rilevato che esistono diversi genotipi del citocromo P450-2C19 con diversa capacità metabolizzante il clopidogrel:

- l'allele CYP2C19*1 ha un metabolismo completamente funzionale per il clopidogrel;
- gli alleli CYP2C19*2 e CYP2C19*3 comportano un metabolismo ridotto del clopidogrel e rappresentano i maggiori responsabili della perdita di funzionalità dell'enzima nei pazienti PM caucasici (85%) e asiatici (99%);
- CYP2C19*4, *5, *6, *7, *8 e altri alleli possono essere associati ad un metabolismo assente o ridotto del clopidogrel, ma sono meno frequenti dei precedenti nella popolazione generale²⁴⁻²⁵.

I pazienti con due alleli a funzione ridotta si trovano in uno stato di poormetabolizer²⁶. In questi soggetti l'azione antiaggregante del farmaco può essere quindi notevolmente diminuita o assente. Le frequenze pubblicate per i fenotipi e genotipi comuni sono elencate nella tabella 2.2²⁵

Frequenza dei Fenotipi e Genotipi CYP2C19			
	Frequenza (%)		
	Bianchi (n=1356)	Neri (n=966)	Cinesi (n=573)
Metabolismo estensivo: CYP2C19*1/*1	74	66	38
Metabolismo intermedio: CYP2C19*1/*2 or *1/*3	26	29	50
Metabolismo lento: CYP2C19*2/*2, *2/*3 or *3/*3	2	4	14

Tab. 2.2 Frequenza dei Fenotipi e Genotipi CYP2C19 ²⁵

Ad oggi, l'impatto del genotipo CYP2C19 sulla farmacocinetica del metabolita attivo del clopidogrel è stata valutata in 227 soggetti suddivisi nei report relativi a 7 studi. Un ridotto metabolismo del CYP2C19 nei metabolizzatori intermedi e lenti diminuisce la C_{max} e l'AUC del metabolita attivo dal 30 al 50% dopo una dose di carico di 300 o 600 mg e dosi di mantenimento di 75 mg. Una minore esposizione del metabolita attivo comporta una minore inibizione piastrinica o una superiore reattività piastrinica residua. Fino ad oggi, nei report di 21 studi che hanno coinvolto 4520 soggetti, è stata descritta per i metabolizzatori intermedi e lenti, una diminuita risposta antiaggregante del clopidogrel. La differenza relativa nella risposta antiaggregante tra i gruppi di genotipi varia da studio a studio a seconda del metodo utilizzato per valutare la risposta, ma in genere è superiore al 30% ²⁵.

L'associazione tra il genotipo CYP2C19 ed il risultato del trattamento con il clopidogrel è stata valutata in 2 analisi post hoc di sperimentazione clinica (substudi di CLARITY²⁷ [n = 465] e TRITON TIMI 38²⁸ [n = 1477]), e 5 studi di coorte (totale n = 6489). In CLARITY ed in uno degli studi di coorte (n = 765; Trenk), i tassi di eventi cardiovascolari non differivano in modo significativo in base ai genotipi. In TRITON TIMI 38²⁸ e in tre di questi studi di coorte (n = 3516; Collet, Sibbing, Giusti), i pazienti con un metabolismo compromesso (intermedio e lento, combinati) avevano un più alto tasso di eventi cardiovascolari (morte, infarto miocardico ed ictus) o trombosi da stent rispetto ai metabolizzatori estensivi. Nel quinto studio di coorte (n = 2208; Simon), l'aumento del tasso di eventi è stato osservato solo nei metabolizzatori lenti ²⁴. Un altro studio è quello di Mega et al., pubblicato sul The New England Journal of Medicine nel 2009, nel quale è stata valutata l'associazione tra polimorfismi a funzione ridotta del citocromo, concentrazione plasmatica del metabolita attivo e risposta antiaggregante in 162 soggetti sani. Inoltre è stata esaminata l'associazione tra le varianti genetiche ed eventi avversi cardiovascolari in una coorte separata di pazienti con sindrome coronarica acuta che erano in trattamento con clopidogrel nel trial TRITON- TIMI 38²⁸. In entrambi i gruppi sono emerse differenze significative: i portatori di almeno un allele a funzione ridotta del CYP2C19 hanno presentato più bassi livelli del

metabolita attivo di clopidogrel, diminuita inibizione piastrinica e un più alto tasso di eventi avversi cardiovascolari, incluse trombosi da stent, rispetto ai non portatori ²⁹.

Sulla base dei dati disponibili, nel marzo del 2010, l'FDA ha emesso un comunicato ²⁶ per avvertire medici e pazienti della provata riduzione dell'efficacia di clopidogrel nei pazienti PM per l'enzima CYP2C19. Sono disponibili dei test per determinare lo status del paziente relativamente alla funzionalità di tale citocromo e una volta identificato un soggetto PM si dovrebbe considerare l'utilizzo di altri farmaci antiaggreganti o aumentare le dosi del Plavix. L'FDA, però, sottolinea che, nonostante dosi doppie (600mg come dose da carico e 150mg in terapia di mantenimento) rispetto alle dosi abituali aumentano la risposta antiplastrinica nei soggetti PM, non sono state stabiliti da trials clinici dei regimi terapeutici di Plavix che garantiscano l'efficacia del farmaco in questi pazienti.

Eliminazione

Nell'uomo dopo una dose orale di clopidogrel marcato con C¹⁴, circa il 50% viene escreto nelle urine e circa il 46% nelle feci entro un intervallo di 120 ore dalla somministrazione. Dopo una singola dose orale di 75 mg, il clopidogrel ha un'emivita di 6 ore circa. L'emivita di eliminazione del principale metabolita circolante (inattivo) è di otto ore sia dopo somministrazione di dose singola che ripetuta ²⁴⁻²⁵.

2.4 INDICAZIONI TERAPEUTICHE

Clopidogrel è indicato negli adulti nella prevenzione di eventi di origine aterotrombotica in:

- Pazienti affetti da infarto miocardico (da pochi giorni fino a meno di 35), ictus ischemico (da 7 giorni fino a meno di 6 mesi) o arteriopatia obliterante periferica comprovata ²³;
- Pazienti affetti da sindrome coronarica acuta ²³.

L'efficacia di clopidogrel relativamente alla prima indicazione, è sostenuta dai dati dello studio CAPRIE³⁰ che è stato condotto su 19.185 pazienti con aterotrombosi manifestatasi con recente infarto miocardico (<35 giorni), ictus ischemico recente (tra 7 giorni e 6 mesi), o arteriopatia periferica comprovata (PAD). Lo studio ha avuto lo scopo di confrontare l'efficacia di clopidogrel e acido acetilsalicilico, attraverso la randomizzazione dei pazienti al trattamento con il clopidogrel 75 mg/die oppure con l'ASA 325 mg/die. I pazienti sono stati osservati per un periodo da 1 a 3 anni ed è risultato che il clopidogrel ha ridotto significativamente l'incidenza di nuovi eventi ischemici (endpoint combinato di infarto miocardico, ictus ischemico e morte vascolare) rispetto all'ASA. L'analisi della mortalità totale quale endpoint secondario non ha mostrato nessuna differenza significativa tra il clopidogrel (5,8%) e l'ASA (6,0%). Clopidogrel è risultato efficace anche nel trattamento della sindrome coronarica acuta. Con questo termine s'intendono diversi quadri clinici d'ischemia miocardica, accomunati da una simile fisiopatologia caratterizzata da erosione, fissurazione e rottura di precedente placca, situazioni che portano alla trombosi intravascolare e ad

una ridotta riserva coronarica. Dal grado e dalla durata dell'occlusione vasale provocata dal trombo e dalla quantità di microtrombi che embolizzano distalmente, dipendono poi la presentazione clinica e il relativo danno miocardico. Tali sindromi sono classificate in base ad alterazioni elettrocardiografiche e al comportamento di marker di necrosi, in particolare la troponina⁽⁴⁾. In base a ciò, si possono distinguere due categorie di pazienti:

- pazienti con sindrome coronarica acuta con innalzamento del tratto ST. Tale sopraslivellamento è patognomonico di un'occlusione totale del vaso, quindi si può fare diagnosi di IMA. L'intervento prevede un'angioplastica percutanea³¹ o, in alternativa, il trattamento con clopidogrel in associazione con ASA nei pazienti in terapia farmacologica candidati alla terapia trombolitica²³.

- pazienti con sindrome coronarica acuta senza innalzamento del tratto ST (angina instabile o infarto miocardico senza onde Q), in questo caso l'obiettivo è ridurre l'ischemia e quindi i sintomi. Anche in questo caso può essere fatto un trattamento con clopidogrel, anche per quei pazienti sottoposti a posizionamento di stent in seguito a intervento coronarico percutaneo, in associazione con acido acetilsalicilico²³.

Gli studi CURE³², CLARITY²⁷ e COMMIT³³ hanno valutato la sicurezza e l'efficacia di clopidogrel (dose di carico 300 mg seguita da 75 mg/die) rispetto a placebo, entrambi somministrati in associazione ad ASA (75-325 mg una volta al giorno) e altre terapie standard, nei pazienti con sindrome coronarica acuta. Lo studio CURE (Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events), in particolare, è un trial randomizzato e controllato che è stato disegnato per comparare l'effetto dell'aggiunta di clopidogrel alla terapia antiaggregante con acido acetilsalicilico, in pazienti con sindrome coronarica acuta senza innalzamento del tratto ST (angina instabile o infarto miocardico senza onde Q). Lo studio è stato condotto su 12.562 che si presentavano entro 24 ore dalla comparsa del più recente episodio di dolore toracico o sintomi coerenti con ischemia. I pazienti sono stati randomizzati al trattamento con il clopidogrel (N=6259) o con il placebo (N=6303), entrambi somministrati in associazione con l'ASA e altre terapie standard. I pazienti sono stati trattati fino ad un anno e lo studio ha dato importanti risultati:

- l'endpoint primario, costituito da morte cardiovascolare, infarto miocardico, o ictus, si è verificato in 582 (9,3%) pazienti nel gruppo trattato con ASA + clopidogrel e in 719 (11,4%) nel gruppo trattato con ASA + placebo, con una riduzione del rischio relativo del 20% ($p=0,00009$) per il gruppo clopidogrel;
- un altro endpoint primario era costituito da nuovi eventi cardiovascolari. L'associazione del clopidogrel alla terapia con ASA ha permesso la prevenzione di questi eventi, in particolare nei primi mesi di terapia: la riduzione del rischio relativo è stata del 22% relativamente al primo mese di terapia, del 32% nell'intervallo 1-3 mesi, e del 4%, 6% e 14% durante gli intervalli dello studio 3-6, 6-9 e 9-12 mesi, rispettivamente. Da notare è il fatto che oltre i 3 mesi di trattamento, il beneficio osservato nel gruppo clopidogrel + ASA non era ulteriormente aumentato, mentre il rischio di emorragia persisteva;
- l'uso del clopidogrel nel CURE era associato con una diminuzione della necessità di un trattamento trombolitico (RRR = 43,3%; IC: da 24,3% a 57,5%) e inibitori di GPIIb/IIIa (RRR = 18,2%; IC: 6,5%, 28,3%);

- il numero di pazienti che ha sperimentato l'endpoint co-primario (morte cardiovascolare, infarto miocardico, ictus o ischemia refrattaria) è stato di 1035 (16,5%) nel gruppo trattato con ASA + clopidogrel e di 1187 (18,8%) nel gruppo trattato con ASA + placebo, con una riduzione del rischio relativo del 14% ($p=0,0005$) per il gruppo trattato con il clopidogrel. Questo beneficio è stato principalmente determinato da una riduzione statisticamente significativa dell'incidenza dell'infarto miocardico;
- non si è osservato nessun effetto sulla percentuale di riospedalizzazione per angina instabile.

I risultati ottenuti nelle popolazioni con caratteristiche differenti (per es. angina instabile o infarto miocardico senza onde Q, livelli di rischio basso o alto, diabete, necessità di rivascolarizzazione, età, sesso, ecc.) si sono rivelati coerenti con i risultati dell'analisi primaria. In particolare, in un'analisi a posteriori in 2172 pazienti (17% della popolazione totale dello studio CURE) che erano stati sottoposti a posizionamento di stent (Stent-CURE) ed in terapia con ASA, i dati hanno mostrato che, comparando il clopidogrel al placebo, risulta una significativa RRR del 26,2% a favore del clopidogrel rispetto a placebo per l'endpoint co-primario (morte cardiovascolare, infarto miocardico, ictus) ed una significativa RRR del 23,9% per il secondo endpoint co-primario (morte cardiovascolare, infarto miocardico, ictus o ischemia refrattaria). Inoltre, il profilo di sicurezza del clopidogrel in questo sottogruppo di pazienti non ha evidenziato particolari problemi. Pertanto, i risultati ottenuti da questo sottogruppo sono in linea con i risultati complessivi dello studio.

I benefici osservati con il clopidogrel si sono dimostrati indipendenti dall'utilizzo di altre terapie cardiovascolari in acuto e a lungo termine (come eparina/EBPM, antagonisti della glicoproteina IIb/IIIa, farmaci ipolipemizzanti, beta bloccanti, e ACE inibitori). L'efficacia del clopidogrel è risultata indipendente dalla dose di ASA ²⁵.

Nei pazienti con infarto miocardico (IM) acuto con innalzamento del tratto ST, la sicurezza e l'efficacia del clopidogrel sono state valutate negli studi CLARITY²⁷ e COMMIT³³, studi randomizzati, in doppio-cieco e controllati con placebo.

Lo studio CLARITY²⁷ ha arruolato 3491 pazienti che si presentavano entro 12 ore dall'esordio di un IM con innalzamento del tratto ST ed erano candidati alla terapia trombolitica. I pazienti hanno ricevuto il clopidogrel ($n=1752$) oppure il placebo ($n=1739$), entrambi in associazione con l'ASA (dose di carico da 150 a 325 mg, seguita da 75 a 162 mg/die), un farmaco fibrinolitico e, quando necessario, l'eparina. I pazienti sono stati osservati per 30 giorni. L'endpoint primario era rappresentato dalla comparsa di uno dei seguenti eventi: occlusione dell'arteria correlata all'infarto, riscontrabile all'angiografia pre-dimissione, oppure la morte, oppure una recidiva di IM prima della coronarografia. Per i pazienti che non sono stati sottoposti a coronarografia, l'endpoint primario era rappresentato da morte o recidiva di IM entro il giorno 8 oppure entro la dimissione dall'ospedale. Il 15% dei pazienti del gruppo trattato con il clopidogrel ed il 21,7% dei pazienti del gruppo placebo, hanno raggiunto l'endpoint primario, con una riduzione assoluta del 6,7% ed una riduzione del rischio del 36% a favore del clopidogrel ($p<0,001$), principalmente correlata ad una riduzione delle occlusioni delle arterie correlate all'infarto ²⁵.

Lo studio COMMIT³³ ha arruolato 45.852 pazienti che si presentavano entro le 24 ore dalla comparsa dei sintomi di sospetto IM, con il supporto di anomalie all'ECG (ad es. innalzamento del tratto ST, abbassamento del tratto ST oppure blocco di branca sinistro). I pazienti hanno ricevuto il

clopidogrel (n=22.961) oppure il placebo (n=22.891), in associazione con l'ASA (162 mg/die), per 28 giorni o fino alla dimissione dall'ospedale. Gli endpoints co-primari erano morte da qualsiasi causa e la prima comparsa di re-infarto, ictus o morte. Il clopidogrel ha ridotto in modo significativo del 7% (p = 0,029) il rischio relativo di morte da qualsiasi causa, e del 9% (p = 0,002) il rischio relativo della combinazione di re-infarto, ictus o morte, con una riduzione assoluta dello 0,5% e dello 0,9%, rispettivamente ²⁶.

2.5 NOTE STORICHE SU REGISTRAZIONE E DISTRIBUZIONE

Clopidogrel è un farmaco entrato in commercio in Italia nell'ottobre del 2000. E' solo dal 2003, però, che il farmaco, al dosaggio di 75mg, è in classe A, quindi viene rimborsato dal SSN in seguito alla compilazione di un piano terapeutico AIFA. A partire dal 1994, infatti, l'Agenzia Italiana del Farmaco ha introdotto delle note limitative per definire la rimborsabilità a carico del SSN di certi farmaci. L'obiettivo era quello di governare adeguatamente la spesa farmaceutica, garantendo l'accesso ai farmaci essenziali e senza interferire con la libertà prescrittiva del singolo medico. Questo strumento normativo si è evoluto nel tempo, diventando un mezzo per assicurare l'appropriatezza d'impiego dei farmaci ³⁴.

A partire dal 2003, la prescrizione di clopidogrel a carico del SSN è stata vincolata alla NOTA 9 bis, la quale stabiliva la rimborsabilità del farmaco sulla base di diagnosi e piano terapeutico da parte di centri specializzati, Universitari o delle Aziende Sanitarie, individuati dalle Regioni, limitatamente ai pazienti con sindromi coronariche acute senza innalzamento del tratto ST (angina instabile o infarto del miocardio senza onda Q) in associazione ad ASA a basse dosi. Il piano terapeutico aveva durata di sei mesi, prolungabile fino ad un massimo di 12 mesi ³⁵.

Nel biennio 2006- 2007 tutte le note AIFA sono state revisionate e sono state introdotte alcune novità³⁴:

- i percorsi prescrittivi sono stati semplificati soprattutto per quanto riguarda la prescrizione che origina in ambito specialistico e prosegue nel contesto di medicina generale;
- le motivazioni ed i criteri applicativi sono stati organizzati secondo uno schema strutturato e unico che dovrebbe aiutare a seguire il ragionamento e la documentazione utilizzata per la stesura della nota stessa;
- sono state riviste le indicazioni di rimborsabilità dei farmaci considerando più fedelmente quanto riportato in scheda tecnica.

In particolare, relativamente alla prescrizione di clopidogrel, è stata abolita la NOTA 9 bis attraverso l'adozione di un piano terapeutico AIFA definito nel 2007 .Il piano terapeutico è di tipo vincolante ed indica che il farmaco può essere erogato a carico del SNN in caso di:

- Sindrome Coronarica Acuta senza innalzamento del tratto ST (angina instabile o infarto del miocardio senza onda Q);
- Angioplastica percutanea (PTCA) con applicazione di stent:
 - a. Non medicato ,
 - b. Medicato ;
- Terapia antiaggregante a breve termine per la prevenzione secondaria dell'infarto del

miocardio in associazione con ASA;

- Trattamento antiaggregante a lungo termine per la prevenzione dell'infarto e dell'ictus, in quei pazienti per i quali esiste controindicazione a ASA o ticlopidina.

A seconda del tipo di prescrizione, il piano terapeutico ha una diversa durata e prolungabilità: è previsto un trattamento di un mese in caso di inserimento di stent non medicati, o nel trattamento a breve termine di pazienti per la prevenzione secondaria dell'infarto del miocardio e questi piani terapeutici non possono essere prolungati; il trattamento di 6 mesi con clopidogrel è, invece, previsto in seguito ad inserimento di stent medicato o in seguito ad infarto acuto del miocardio. Fin dal 2007, il PT per SCA era rinnovabile fino a 18 mesi; mentre il prolungamento fino a 12 mesi della rimborsabilità di clopidogrel per la prevenzione della riocclusione tardiva dopo stent medicato deriva da un'ulteriore modifica normativa³⁶ del 26/2/2009. Infine il farmaco può essere impiegato a tempo indefinito nei casi in cui non siano utilizzabili ASA o ticlopidina come antiaggreganti, per intolleranza o inefficacia dei due farmaci³⁷.

A partire dal 2011, l' AIFA ha deliberato con la Determina³⁸ n. 2708/2011 pubblicata in GU n. 273 del 23/11/2011 , l'abolizione del piano terapeutico per la prescrizione di clopidogrel da solo e in associazione ad acido acetilsalicilico. I medicinali a base di suddetti principi attivi sono soggetti a ricetta medica ripetibile e rimangono inseriti nel Prontuario della distribuzione diretta (PHT). La loro prescrizione e' viceversa, regolamentata da quanto previsto all'allegato 2 e successive modifiche, della determinazione 29 ottobre 2004 - PHT Prontuario della distribuzione diretta, pubblicata nel supplemento ordinario alla Gazzetta Ufficiale n. 259 del 4 novembre 2004 (Revisione note CUF 2004)³⁹.

Inoltre nella Determinazione⁴⁰ AIFA 8 novembre 2011 in GU n. 272 del 22/11/2011 è stata estesa l'indicazione di rimborsabilità per clopidogrel, in associazione con ASA, nella prevenzione di eventi di origine aterotrombotica e tromboembolitica, incluso l'ictus, nei pazienti adulti con fibrillazione atriale che possiedono almeno un fattore di rischio per eventi vascolari, non idonei ad un trattamento a base di antagonisti della vitamina K e che possiedono basso rischio di sanguinamento.

2.6 FORME FARMACEUTICHE, DOSAGGI E POSOLOGIA²⁴⁻²⁵

Il clopidogrel si presenta in compresse rivestite da 300mg e da 75mg. Le prime sono destinate all'uso come dose da carico nei pazienti affetti da sindrome coronarica acuta, sono da somministrarsi in regime ospedaliero e appartengono alla fascia H; le compresse da 75mg, invece, vengono utilizzate nella terapia di mantenimento e sono da somministrare in dose singola durante o lontano dai pasti. A partire dal 30 marzo 2010, essendo scaduto il brevetto per Plavix, sono stati immessi in commercio numerose specialità medicinali equivalenti a base di clopidogrel.

P.a./sale	Nome commerciale	Data 1° commercializzazione
Clopidogrelidrogenosolfato	Plavix	Febbraio 2009 il 300 mg
	Dosaggi disponibili: 300 mg e 75 mg	Ottobre 2000 il 75mg
Clopidogrelbesilato	Clopidogrel delle ditte: Actavis, Alter, DOC, EG, Pensa, Ratiopharm, Sandoz, Dr Reddy's	Tra aprile e ottobre 2010
	Dosaggi disponibili: 75 mg	
Clopidogrel cloridrato	Clopidogrel , Mylan e Teva	Aprile 2010
	Dosaggi disponibili: 75 mg	
Clopidogrel (base non salificata)	Clopigamma, Revlis	Ottobre 2010
	Dosaggi disponibili: 75 mg	Aprile 2011

Tabella 2.3 : Salificazioni di clopidogrel attualmente disponibili in commercio e relativi nomi commerciali

Nessuno dei medicinali equivalenti di Plavix attualmente in commercio contiene la stessa salificazione dell'originatore in quanto, perchè tale sale risulta protetto da un certificato complementare di protezione che è scaduto a febbraio 2013. E' invece scaduto nel 2010 il brevetto per la molecola di Clopidogrel (a prescindere dalla salificazione) e questo consente di produrre medicinali che contengono Clopidogrel base oppure suoi sali diversi da quello coperto da brevetto.

La posologia nei pazienti affetti da sindrome coronarica acuta è la seguente:

- sindrome coronarica acuta senza innalzamento del tratto ST (angina instabile o infarto miocardico senza onde Q): il trattamento con clopidogrel deve essere iniziato con una singola dose di carico di 300mg e quindi continuato con 75mg una volta al giorno (in associazione ad acido acetilsalicilico (ASA) 75mg -325mg al giorno). Dato che dosi superiori di ASA sono state correlate con un più alto rischio di sanguinamento, si consiglia che la dose di ASA non sia superiore a 100mg. La durata ottimale del trattamento non è stata formalmente stabilita. I dati degli studi clinici sostengono l'uso fino a 12 mesi e il beneficio massimo è stato osservato a 3 mesi.
- infarto miocardico acuto con innalzamento del tratto ST: clopidogrel deve essere somministrato in dose singola giornaliera di 75mg iniziando con una dose di carico di 300 mg in associazione ad ASA, con o senza trombolitici. Nei pazienti di età superiore ai 75 anni clopidogrel deve essere iniziato senza dose di carico. La terapia combinata deve essere iniziata il prima possibile dal momento della comparsa dei sintomi e continuata per almeno 4 settimane. Il beneficio dell'associazione di clopidogrel con ASA oltre le quattro settimane non è stato studiato.

Particolare attenzione va posta alla posologia nei pazienti pediatrici, per i quali la sicurezza e l'efficacia del farmaco non sono ancora state stabilite; e in pazienti con insufficienza renale e in pazienti con moderata disfunzione epatica che possono avere una diatesi emorragica, per i quali l'esperienza terapeutica è limitata, quindi clopidogrel deve essere usato con cautela.

2.7 CONTROINDICAZIONI²⁴⁻²⁵

Il farmaco è controindicato in caso di ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti; clopidogrel è, inoltre, controindicato in caso di insufficienza epatica grave perché sia la bioattivazione che il metabolismo del farmaco avviene a livello del fegato. Infine, clopidogrel, analogamente agli antiaggreganti in generale, è controindicato in caso di sanguinamento patologico in atto come ad es. in presenza di ulcera peptica, o di emorragia intracranica.

2.8 EFFETTI INDESIDERATI

La sicurezza di clopidogrel è stata valutata in più di 42.000 pazienti che hanno partecipato agli studi clinici CAPRIE, CURE, CLARITY E COMMIT, di cui oltre 9.000 trattati per 1 anno o più. Da questi studi e dall'esperienza postmarketing emerge che il sanguinamento è la reazione avversa più comunemente segnalata, ed è stata segnalata prevalentemente durante il primo mese di trattamento⁽¹²⁾. Analogamente alla ticlopidina, farmaco capostipite della classe delle tienopiridine, anche per clopidogrel sono stati segnalati casi di neutropenia e di porpora idiopatica trombocitopenia associati alla somministrazione del farmaco, ma con un'incidenza inferiore durante il trattamento con quest'ultimo. Proprio a ragione della soglia più elevata per effetti sfavorevoli e dei livelli di dosaggio, clopidogrel è preferito alla ticlopidina⁴¹.

Le reazioni avverse clinicamente rilevanti osservate negli studi CAPRIE, CURE, CLARITY e COMMIT sono riassunte nella tabella sottostante. La loro frequenza è definita utilizzando le seguenti convenzioni: comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$). All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità²⁴.

Tabella 2.4: effetti indesiderati del clopidogrel

Classificazione per sistemi e organi	Comune	Non Comune	Raro	Molto raro
Patologie del sistema emolinfopoietico		Trombocitopenia, leucopenia, eosinofilia.	Neutropenia, inclusa neutropenia grave.	Porpora pro trombotica trombocitopenia (PTT), anemia aplastica, pancitopenia, agranulocitosi, trombocitopenia grave, granulocitopenia, anemia.
Disturbi del sistema immunitario				Malattia da siero, reazioni anafilattoidi.
Disturbi psichiatrici				Allucinazioni, confusione.
Patologie del sistema nervoso		Sanguinamento intracranico (segnalati casi ad evento fatale), cefalea, parestesia, capogiro.		Alterazioni del gusto.
Patologie dell'occhio		Sanguinamento intraoculare (congiuntivale, oculare, retinico).		
Patologie dell'orecchio e del labirinto			Vertigine	
Patologie vascolari	Ematoma			Emorragia grave, emorragia da ferita chirurgica, vasculite, ipotensione.
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Epistassi			Sanguinamento del tratto respiratorio (emottisi, emorragia polmonare), broncospasmo, polmonite interstiziale.
Patologie gastrointestinali	Emorragia gastrointestinale diarrea, dolore addominale, dispepsia	Ulcera gastrica, ulcera duodenale, gastrite, vomito, nausea, costipazione, flatulenza.	Emorragia retroperitoneale	Emorragia gastrointestinale e retro peritoneale ad esito fatale, pancreatite, colite (compresa colite ulcerosa o linfocitica), stomatite.
Patologie epatobiliari				Insufficienza epatica acuta, test di funzionalità epatica anormale.
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Contusioni.	Rash, prurito, sanguinamento cutaneo (porpora).		Dermatite bollosa (necrosi epidermica tossica, sindrome di Steven Johnson, eritema multiforme), angioedema, rash eritematoso, orticaria, eczema, lichen planus.
Patologie del sistema muscolo scheletrico e del tessuto connettivo				Sanguinamento muscolo scheletrico (emartro), artrite, artralgia, mialgia
Patologie renali e urinarie		Ematuria		Glomerulonefrite, aumento della creatinina mia.
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Sanguinamento in sede di iniezione			Febbre.
Esami diagnostici		Aumento del tempo di sanguinamento, diminuzione dei neutrofili e delle piastrine.		

2.9 INTERAZIONI FARMACOLOGICHE

Clopidogrel può avere interazioni farmacodinamiche, ovvero a livello del meccanismo d'azione, con tutti i farmaci che possono interferire con il processo di coagulazione del sangue:

- trombolitici e anticoagulanti agiscono sinergicamente agli antiaggreganti nella compromissione dell'emostasi, con aumento del rischio emorragico ⁴²;
- in uno studio clinico condotto su soggetti sani, la somministrazione contemporanea di eparina non ha avuto alcun effetto sull'inibizione dell'aggregazione piastrinica indotta dal clopidogrel, ma è possibile un'interazione farmacodinamica, con un aumento del rischio di sanguinamento. Pertanto l'uso concomitante deve essere effettuato con cautela ²⁴⁻²⁵;
- inibitori della glicoproteina IIb/IIIa. Il clopidogrel deve essere usato con cautela nei pazienti che possono essere a rischio di aumentato sanguinamento in seguito a trauma, chirurgia o altre condizioni patologiche e che ricevono in concomitanza inibitori della glicoproteina IIb/IIIa ²⁴⁻²⁵;
- l'associazione di clopidogrel con acido acetilsalicilico genera un'interazione positiva di sinergismo perché la tienopiridina potenzia l'effetto antiaggregante dell'ASA. L'uso concomitante dei due farmaci deve, però, essere effettuato con cautela in quanto è possibile un aumento del rischio di sanguinamento ²⁴.

Inoltre, in generale tutti gli antiaggreganti piastrinici possono aumentare il rischio di gastroenterorragie da FANS ⁴². Nonostante per clopidogrel sia stato fatto un unico studio clinico condotto su volontari sani, nel quale la somministrazione concomitante di clopidogrel e naprossene ha determinato un aumento del sanguinamento gastrointestinale occulto, la somministrazione concomitante di FANS compresi gli inibitori della Cox-2 e clopidogrel deve essere eseguita con cautela ²⁴⁻²⁵.

Interazioni farmacocinetiche si hanno principalmente a livello del metabolismo. Poiché il clopidogrel è metabolizzato nel suo metabolita attivo in parte dal CYP2C19, ci si aspetta che l'uso di farmaci che inibiscono l'attività di questo enzima comporti una riduzione dei livelli plasmatici del metabolita attivo del clopidogrel ed una riduzione dell'efficacia clinica ⁽¹³⁾. I farmaci che inibiscono il CYP2C19 includono omeprazolo ed esomeprazolo, fluvoxamina, fluoxetina, moclobemide, voriconazolo, fluconazolo, ticlopidina, ciprofloxacina, cimetidina, carbamazepina, oxcarbazepina e cloramfenicolo ²⁵, sertralina ⁴³. La divisione di farmacologia clinica dell'Università dell'Indiana, inoltre, riporta tra gli inibitori del CYP2C19, lansoprazolo, pantoprazolo, rabeprazolo, felbamato, indometacina, ketoconazolo, probenecid, topiramato ⁴⁴.

Il clopidogrel potrebbe a sua volta essere inibitore enzimatico del CYP2C9 e, quindi, essere la causa dell'aumento dei livelli plasmatici di fenitoina, tolbutamide e i fans, che sono farmaci metabolizzati da tale citocromo ²⁴.

Capitolo 3

OBIETTIVO DELLO STUDIO

Clopidogrel in monoterapia o in associazione ad acido acetilsalicilico è la terapia di prima scelta per il trattamento dei pazienti con malattie aterotrombotiche, che hanno avuto una sindrome coronarica acuta o un intervento coronarico percutaneo. Il ruolo del clopidogrel è ormai consolidato da studi clinici, meta-analisi, linee guida e pratica clinica. Anche il duplice trattamento con ASA ha dimostrato efficacia nel ridurre l'insorgenza di eventi cardiovascolari ricorrenti dopo ospedalizzazione per sindrome coronarica acuta (SCA) in numerosi studi clinici.

A tutt'oggi, pur essendo presenti studi registrativi di bioequivalenza sul clopidogrel, ci sono limitate evidenze tra clopidogrel branded e medicinali equivalenti, e relativi studi clinici di confronto tra il clopidogrel generico e quello branded. Infatti gli studi presenti in letteratura sono assai limitati., alcuni confrontano l'efficacia dei diversi Sali di clopidogrel, :

- Antiplatelet efficacy of long-term treatment with clopidogrel besylate in patients with a history of acute coronary syndrome: comparison with clopidogrel hydrogen sulfate⁴⁵.
- Effect of clopidogrel besylate on platelet reactivity in patients with acute coronary syndromes. Comparison with clopidogrel hydrogen sulfate⁴⁶.

altri invece confrontano il generico versus il branded:

- Branded versus generic clopidogrel in cardiovascular diseases: a systematic review⁴⁷.
- Comparison of original and generic clopidogrel 600 mg loading dose in the patients who planned undergoing coronary angiography⁴⁸.
- The impact of generic form of Clopidogrel on cardiovascular events in patients with coronary artery stent: results of the OPCES study⁴⁹.
- A randomized crossover study comparing the antiplatelet effect of plavix versus generic clopidogrel⁵⁰.
- A comparison of two brands of clopidogrel in patients with drug-eluting stent implantation⁵¹.

Il risultato comune a cui tutti questi studi sono giunti, è la sostanziale equivalenza terapeutica del clopidogrel generico rispetto al branded. Proprio partendo da queste considerazioni è nato lo studio

oggetto di questa tesi, che vuole valutare i dati di farmacoutilizzazione del clopidogrel generico verso il “branded” in particolar modo confrontare i dati di utilizzo di un clopidogrel generico verso il Plavix nell’ambito dell’Azienda Ospedaliera-Universitaria Sant’Anna di Ferrara che ha un bacino di circa 350000 utenti. Lo studio risulta innovativo poiché si è deciso di valutare qualitativamente e quantitativamente la popolazione di utilizzatori del farmaco e le condizioni del suo uso (indicazioni, dosaggio, durata). In primo luogo è stato analizzato l’utilizzo del clopidogrel equivalente nel biennio (2011-12) immediatamente successivo alla sua genericazione, e questi dati poi sono stati confrontati con quelli di utilizzo del Plavix nel biennio 2009-10. Successivamente sono stati analizzati i rievanti cardiovascolari maggiori, relativi ai pazienti in terapia con clopidogrel verso la stessa tipologia di pazienti in terapia con plavix, per valutare l’efficacia e la sicurezza del generico rispetto al branded.

Inoltre, lo studio si configura come un progetto di approfondimento legato al ruolo del farmacista ospedaliero, il quale svolge un'attività di consulenza clinica, informazione ed indicazioni all’uso corretto dei medicinali in ambito ospedaliero. Infatti, attraverso la raccolta e l'analisi dei dati provenienti dalle banche dati ospedaliere relative a ricoveri, diagnosi, dimissioni, ecc, e l’interfaccia con le banche dati del servizio di erogazione diretta farmaci è possibile svolgere un controllo relativamente dell'appropriatezza prescrittiva di clopidogrel come antiaggregante piastrinico.

Capitolo 4

MATERIALI E METODI

4.1 RACCOLTA DATI

I dati sono stati ottenuti:

1. dal programma di erogazione diretta dei farmaci dell'Azienda Ospedaliero- Universitaria Sant'Anna di Ferrara relativamente ai pazienti ai quali sono stati erogati farmaci in dimissione, in particolar modo i dati relativi ai pazienti a cui era stato prescritto con Piano Terapeutico (previsto fino al novembre 2011) il Plavix a partire dal 01/01/2009 fino al 31/12/2010, e a quelli a cui invece era stato prescritto Clopidogrel generico nel biennio compreso tra 01/01/2011 e il 31/12/2012;
2. dalla banca dati SDO Dimissioni relativamente ai ricoveri dei pazienti per patologie cardiovascolari e cerebrovascolari nell'Azienda Ospedaliero- Universitaria Sant'Anna di Ferrara. In particolare sono stati estratti dal programma i dati relativi ai pazienti che sono stati ricoverati nel periodo compreso tra il 01/01/2009 e il 31/12/2010 per le patologie correlabili all'utilizzo del Plavix (sulla base della classificazione ICD-9-CM ⁵²), lo stesso è stato fatto per il biennio 01/01/2011-31/12/2012 per le patologie correlate all'uso di Clopidogrel. Nello specifico sono stati estratti dati relativi ai ricoveri con i seguenti codici ICD-9-CM:

- Patologia cardiaca: 410- 411- 413- 414

Tali patologie sono comprese nel gruppo delle “PATOLOGIE ISCHEMICHE DEL CUORE”. E' stato escluso il gruppo 412, che raggruppa le patologie ischemiche pregresse.

- Patologia neurologica: 430- 431- 432- 433- 434- 435- 437

Tali patologie sono incluse nel gruppo “PATOLOGIE CEREbroVASCOLARI”. Sono stati esclusi i sottogruppi: 436 (vasculopatie cerebrali acute, mal definite) e 438, che comprende i postumi delle malattie cerebro vascolari.

- Interventi per posizionamento di stent: 36.06- 36.07

I pazienti oggetto dello studio sono stati selezionati in base alla diagnosi principale identificata da uno dei codici ICD-9-CM selezionati.

4.2 DISEGNO DELLO STUDIO

E' stata effettuata un'analisi dei dati attraverso uno studio osservazionale retrospettivo. Si parla di studio osservazionale quando lo sperimentatore si limita ad osservare e valutare gli effetti di un trattamento sanitario già in corso, assegnato indipendentemente dallo studio. Si definisce uno studio retrospettivo se l'indagine inizia quando tutti gli eventi rilevanti si sono già verificati. In questo tipo di studi i dati vengono ottenuti da archivi preesistenti, oppure somministrando ai pazienti questionari con domande relative a eventi accorsi nel passato. Essendo un tipo di studio non randomizzato, rimane incerta la comparabilità tra i pazienti che ricevono un tipo di trattamento sperimentale piuttosto che un altro. Dal lato opposto essendo uno studio osservazionale, si verifica l'utilizzo del farmaco (o di ogni altro intervento) nella vita reale. D'altro canto la comunità scientifica ha molto rivalutato gli studi osservazionali, che oggi rivestono particolare importanza per valutazioni epidemiologiche, farmacoepidemiologiche e di farmacovigilanza e possono essere utilizzati anche per le stime economiche, di qualità, prescrittive e di carichi assistenziali, nonché per la valutazione del profilo di sicurezza di farmaci, nelle normali condizioni d'uso, su grandi numeri di pazienti; conseguentemente, gli studi osservazionali hanno particolare rilevanza per l'analisi della qualità delle cure, dei profili assistenziali e delle relative ricadute economiche.

4.3 ARRUOLAMENTO PAZIENTI

Il gruppo di soggetti in studio è costituito dai pazienti che a seguito di dimissione ospedaliera per una delle patologie indicate dai codici ICD-9-CM selezionati, hanno ritirato presso il Servizio di Erogazione Diretta dei farmaci della Farmacia dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria di Ferrara, il Plavix dal 01/01/2009 al 31/12/2010, e il clopidogrel generico invece tra il 01/01/2011 e il 31/12/2012 .

Fino al 2011 la prescrizione del clopidogrel era vincolata alla stesura di un piano terapeutico di validità massima di 12 mesi (nel caso in cui sia prescritto un trattamento antiaggregante a lungo termine in pazienti intolleranti ad ASA e ticlopidina).

Sono stati così selezionati i pazienti che per la prima volta hanno avuto la prescrizione di una terapia antiaggregante a base di clopidogrel, e suddivisi in due gruppi a seconda se era stato erogato il branded o il generico, perché a partire dal 2011 , il generico si è aggiudicato la gara d'acquisto dell'Area Vasta Emilia Centro a cui afferiscono tutte le strutture sanitarie delle provincie di Bologna e Ferrara.

Nell'ambito di ciascun biennio è stato considerato come periodo effettivo di osservazione solo il periodo centrale a cavallo tra i due anni, cioè un periodo di 12 mesi da luglio 2009 a giugno 2010 e da luglio 2011 a giugno 2012. Ciò ha comportato di fatto l'esclusione di tutti quei pazienti che potenzialmente potevano già essere in terapia con il clopidogrel prima del 2009, e quelli che invece hanno iniziato la cura dopo giugno 2012 poiché come outcome clinico del trattamento sono stati considerati gli eventuali rievanti a 180 giorni dall'inizio della terapia, per cui un eventuale bias sarebbe stato che una parte dei pazienti avrebbero potuto avere un rievanto che cadeva al di fuori del periodo di osservazione dello studio. Per ciascun paziente quindi, si è verificato che non avesse avuto eventi sia nel periodo precedente che in quello successivo al periodo effettivo di osservazione dello studio (12 mesi). Inoltre sono stati esclusi dallo studio tutti i pazienti in comune tra i due bienni, cioè quelli che hanno iniziato la terapia con plavix nel biennio 2009-10 e sono poi passati al generico nel biennio successivo. Sono stati esclusi i pazienti per i quali l'aderenza alla terapia con Plavix è stata inferiore al 20%.

4.4 ELABORAZIONE DATI

I dati sono stati organizzati in file contenenti nome, cognome, data di nascita, età calcolata alla fine di ogni biennio, sesso, patologia principale e secondarie, data del primo ricovero, data di eventuali ricoveri successivi, data di erogazione dei farmaci.

Nome	Cognome	Data di nascita	Età	Sesso	Pat. I	Pat. II	Data 1° ricovero	Data 2° ricovero	Data erogaz farm

I soggetti in studio sono stati suddivisi in due gruppi in base alla tipologia di terapia seguita: branded o generico.

Nell'ambito di ciascun gruppo è stato valutato il numero di pazienti che ha subito un secondo ricovero ospedaliero causato da un rievanto per patologie cardiovascolari o cerebrovascolari in corso di terapia che potesse essere correlato ad una riduzione e/o perdita di efficacia antiaggregante del farmaco. Infatti l'outcome primario è stato considerato il rievanto, inteso come qualsiasi evento secondario di infarto cardio o cerebrovascolare che ha costretto il paziente ad un nuovo ricovero ospedaliero.

In particolare sono stati considerati i rieventi sulla base dei ricoveri ospedalieri per le seguenti patologie:

- ◆ 410: Infarto miocardio acuto;
- ◆ 433: Occlusione e stenosi delle arterie precerebrali, solo nel caso in cui sia menzionato l'infarto cerebrale;
- ◆ 434: Occlusione delle arterie cerebrali, solo nel caso in cui sia menzionato l'infarto cerebrale.

Tutti i casi di infarto che hanno richiesto ricovero e anche gli eventuali decessi a seguito di infarto, che si sono verificati nell'arco di 180 giorni dall'inizio della terapia antiaggregante sono stati considerati tra i rieventi.

Costituiscono il primo gruppo i pazienti in terapia con clopidogrel generico dal 01/01/2011 al 31/12/2012, il secondo gruppo è invece costituito dai pazienti in terapia antiaggregante con Plavix dal 01/01/2009 al 31/12/2010. In entrambi i gruppi sono stati identificati tutti quei pazienti che hanno avuto un rievmento maggiore (infarto e/o decesso a seguito di infarto) almeno dopo 15 giorni dall' inizio della terapia, o comunque nell'arco di 180 giorni; perché i dati presenti in letteratura (studio CURE)³² suggeriscono che sono molto più probabili i rieventi nel breve piuttosto che nel lungo termine, e che l'efficacia del clopidogrel nel ridurre il rischio relativo di nuovi eventi cardiovascolari è massima (32%) nell'intervallo 1 a 3 mesi . Inoltre sono stati suddivisi i pazienti che hanno subito rieventi in intervalli di tempo predefiniti (fino a 15 giorni, fino a 30, fino a 45.....ecc) a seconda del lasso temporale che intercorreva tra l'inizio della terapia e il nuovo evento cardiovascolare.

Capitolo 5

RISULTATI E DISCUSSIONE

La popolazione in studio è costituita da 713 pazienti così suddivisi (grafico 5.1-5.2)

- 409 pazienti che dal 01/01/2009 al 30/12/2010 hanno assunto il Plavix in seguito ad erogazione del farmaco
- 304 pazienti che dal 01/01/2011 al 30/12/2012 hanno assunto il Clopidogrel generico in seguito ad erogazione del farmaco

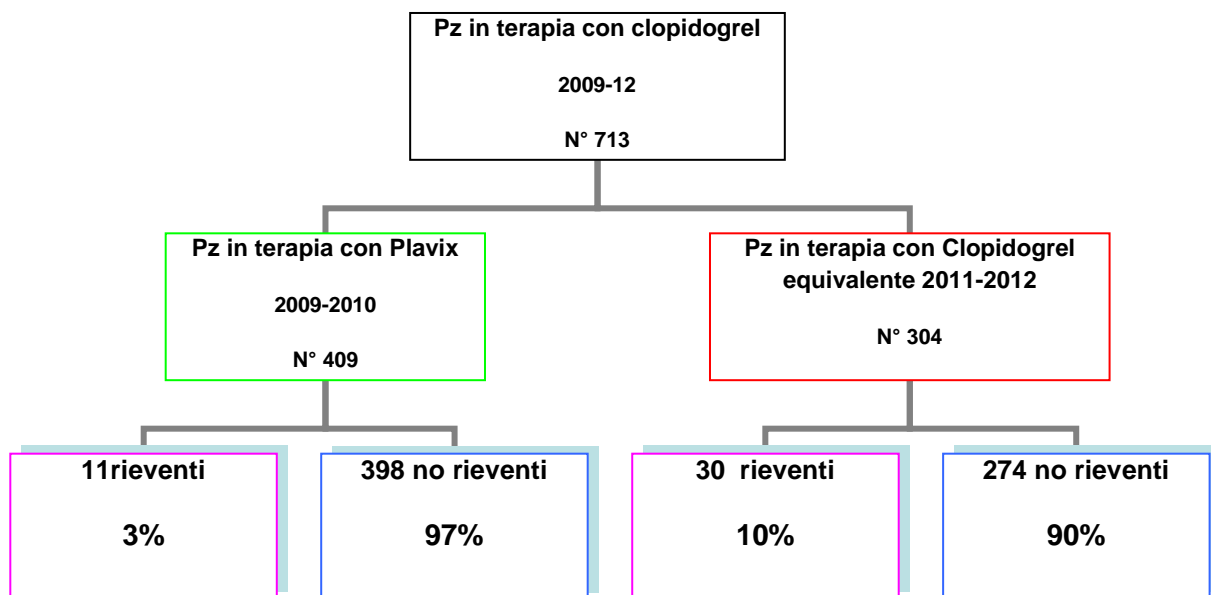


Grafico 5.1: suddivisione dei pazienti nei due gruppi

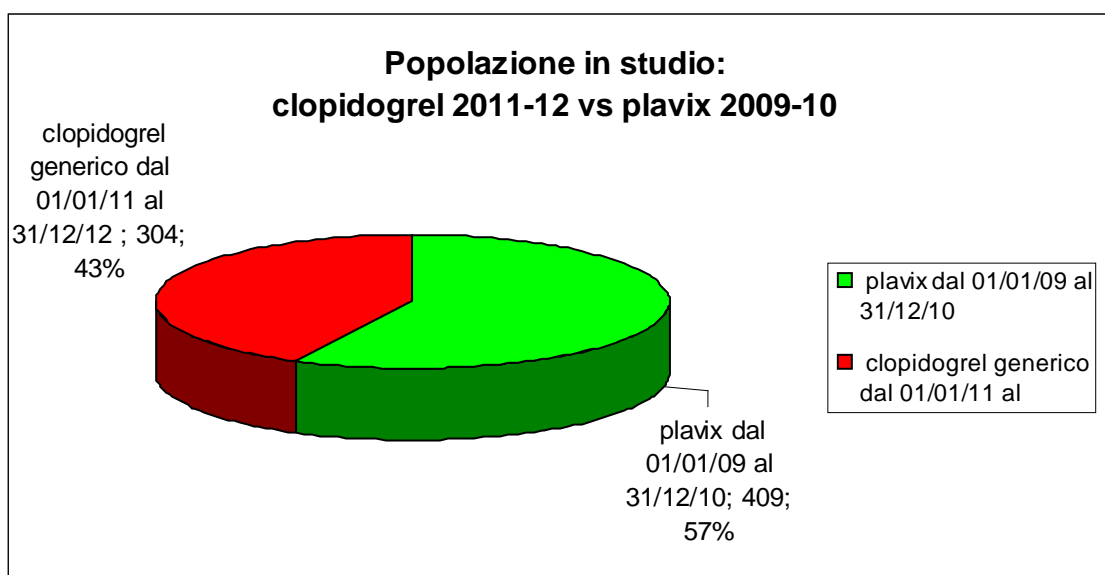


Grafico 5.2: Popolazione in studio: clopidogrel vs plavix

Dei 713 pazienti inclusi nello studio, 409 costituiscono il gruppo del Plavix e 304 quello del Clopidogrel equivalente (Tabella 5.1).

	Popolazione totale		Clopidogrel equivalente		Plavix	
	n°	%	n°	%	n°	%
Pazienti	713	100%	304	43%	409	57%
Maschi	486	68%	208	68%	278	68%
Femmine	227	32%	96	32%	131	32%
Gruppi di età						
30- 39	5	0.7%	0	0%	5	1.2%
40-49	35	4.9%	11	3.6%	24	5.9%
50-59	108	15.2%	51	16.8%	57	13.9%
60-69	163	22.8%	62	20.4%	101	24.7%
70-79	224	31.4%	108	35.5%	116	28.4%
80-89	159	22.3%	64	21.1%	95	23.2%
90-99	19	2.7%	8	2.6%	11	2.7%

Età media	70 ±11		71±11		70±12	
Dev standard						
Rieventi						
totali	41	100%	30	73%	11	27%
Maschi	28	68.3%	20	71.4%	8	28.6%
Femmine	13	31.7%	10	77%	3	23%

Tab 5.1 Caratteristiche della popolazione in studio e confronto tra i pazienti dei due gruppi

L'età media dei pazienti in studio è di 70 anni, se si considera la popolazione nel complesso, se invece si analizzano separatamente i due gruppi che hanno assunto Plavix o Clopidogrel equivalente non vi è molta differenza, perché ritroviamo un'età media di 70 nel gruppo con Plavix e di 71 nel gruppo clopidogrel. Il grafico 5.3 mostra la distribuzione dei pazienti nelle diverse fasce di età, evidenziando come la terapia antiaggregante a base di clopidogrel riguardi prevalentemente pazienti anziani, con oltre il 70% della popolazione in studio che ha più di 60 anni.

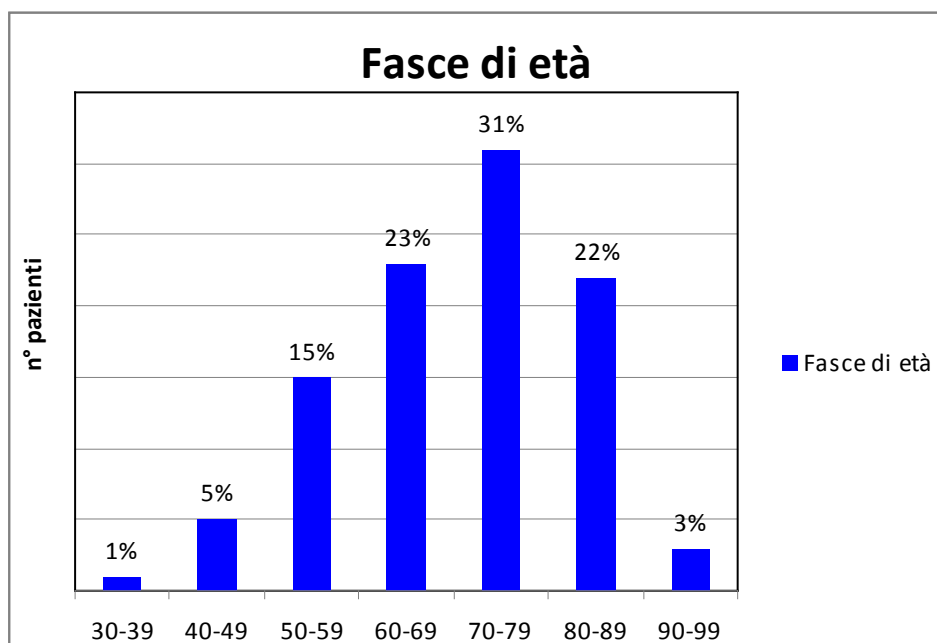


Grafico 5.3: distribuzione della popolazione in relazione all'età

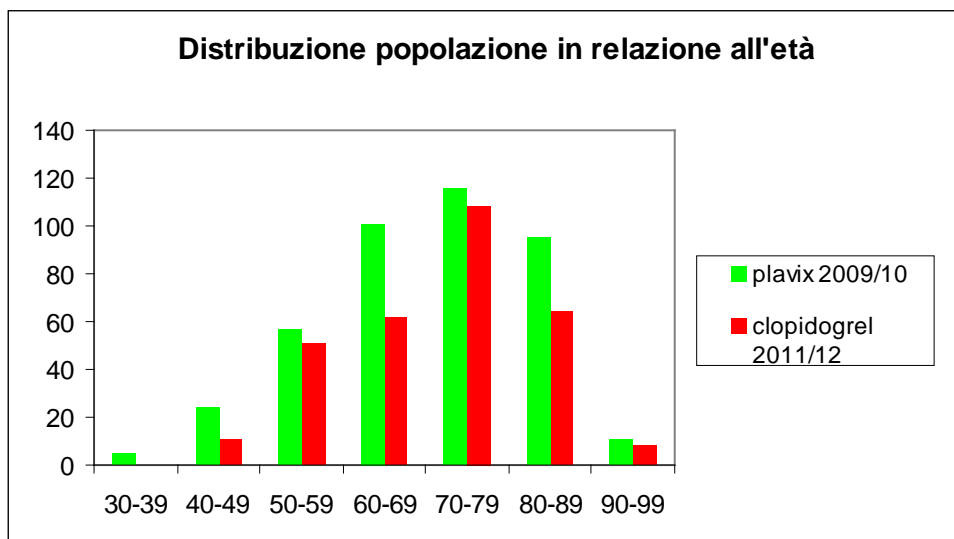


Grafico 5.4: distribuzione popolazione in relazione all'età

Confrontando la distribuzione dei pazienti nelle varie fasce di età separatamente nei due gruppi, la popolazione in studio risulta omogenea come evidenziato dai grafici 5.4 e 5.5 .

L'analisi statistica di dati concernenti l'età dei due gruppi di pazienti, non rileva differenze, per cui sulla base della significatività ($p < 0.05$), il risultato non è statisticamente significativo e i due gruppi possono essere considerati omogenei.

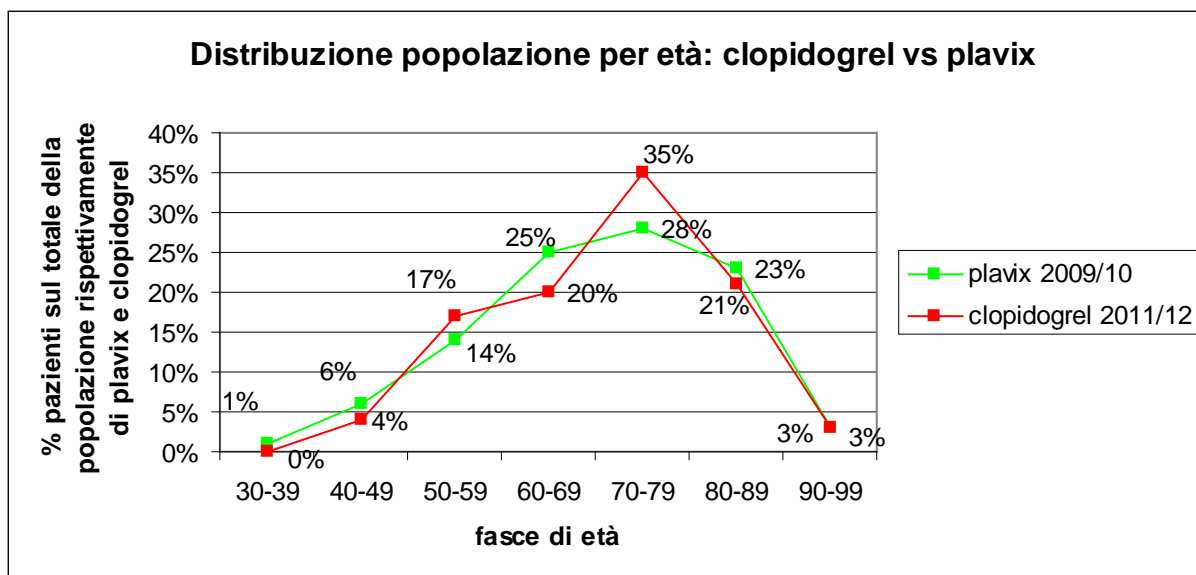


Grafico 5.5: Distribuzione della popolazione in relazione all'età: confronto tra i due gruppi

Relativamente al sesso, l'intera popolazione in studio è costituita dal 68% di uomini e dal 32% da donne. Analoga distribuzione sulla base del sesso del paziente riguarda sia il gruppo dei pazienti in

terapia con plavix (68% uomini, 32% donne),sia quello in terapia con clopidogrel equivalente (68% maschi, 32% femmine). L'analisi della popolazione maschile e femminile separatamente tra i due gruppi ha permesso di ottenere i dati in tabella 5.2.

PLAVIX	FEMMINE		MASCHI	
	N°	%	N°	%
PAZIENTI	131	100	278	100
CON RIEVENTO	3	2,3	8	2,9
SENZA RIEVENTI	128	97,7	270	97,1
ETA' MEDIA	76		67	
MEDIA RIEVENTI NEL GRUPPO	2,6%			

Tabella. 5.2 Caratteristiche della popolazione in studio:Confronto tra la popolazione maschile e femminile

CLOPIDOGREL	FEMMINE		MASCHI	
	N°	%	N°	%
PAZIENTI	96	100	208	100
CON RIEVENTO	10	10,4	20	9,6
SENZA RIEVENTI	86	89,6	188	90,4
ETA' MEDIA	74		69	
MEDIA RIEVENTI NEL GRUPPO	10%			

Tabella. 5.2 Caratteristiche della popolazione in studio:Confronto tra la popolazione maschile e femminile

E' interessante notare che la popolazione femminile rappresenta il 32% del campione totale,e tale suddivisione percentuale si ritrova parimenti sia nel gruppo del clopidogrel equivalente (96 femmine su 304; 32%) che in quello del plavix (131 femmine su 409; 32%).(grafico 5.6-5.7).

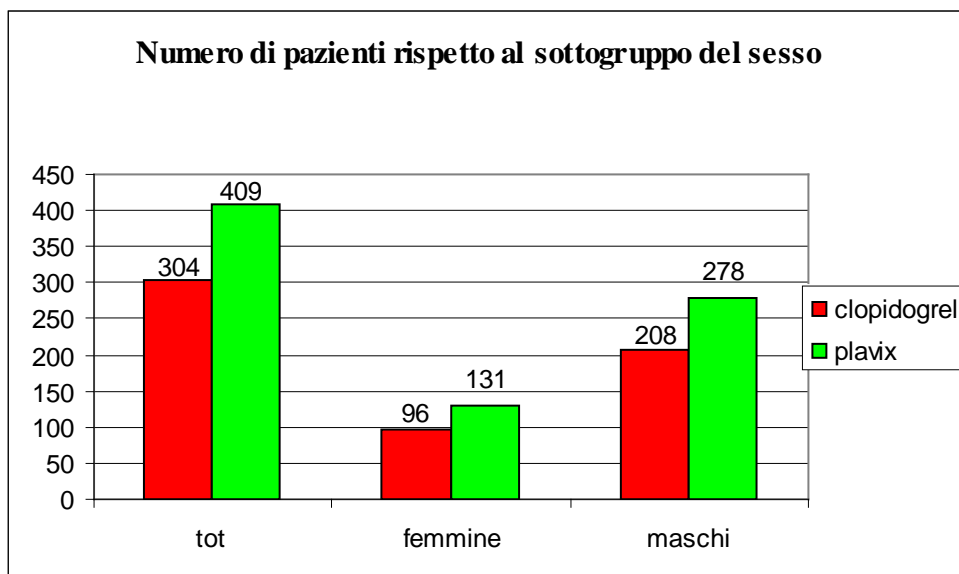


Grafico 5.6: Caratteristiche della popolazione in studio: confronto tra la popolazione femminile e maschile

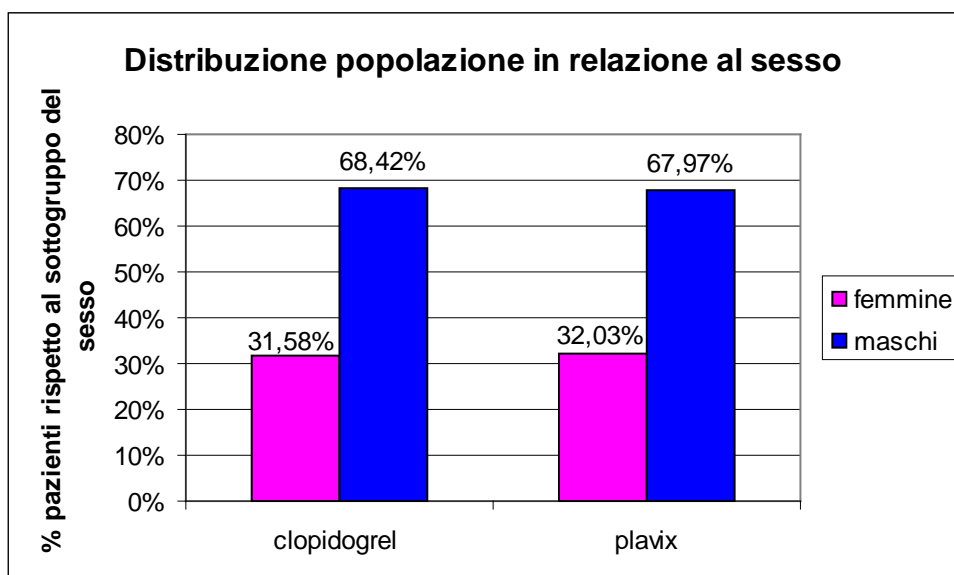


Grafico 5.7: Distribuzione della popolazione in relazione al sesso: confronto tra i due gruppi

La componente femminile ha un'età media al di sopra di quella della popolazione generale in studio: 76 anni per il gruppo del plavix e 74 anni per il gruppo del clopidogrel equivalente; i maschi hanno al contrario un'età media per singolo gruppo più bassa, rispettivamente 67 per i pazienti in terapia con plavix e 69 per quelli con clopidogrel.

5.1 EFFICACIA TERAPEUTICA

Per valutare l'efficacia terapeutica della terapia sono stati osservati i rievanti, intendendo per rievanti tutti gli episodi di infarto che hanno richiesto ricovero ospedaliero e anche gli eventuali decessi a seguito di infarto, che si sono verificati nell'arco di 180 giorni dall'inizio della terapia antiaggregante a base di clopidogrel.

Sul totale dei 713 pazienti in studio, sono stati osservati 41 casi di rievanti per patologie cardiovascolari o cerebrovascolari durante la terapia antiaggregante, pari ad una percentuale del 6%. In particolare esaminando separatamente il gruppo dei pazienti in terapia con clopidogrel equivalente e quello del plavix si evidenziano 30 fenomeni di rievanto nel primo gruppo di pazienti (10% clopidogrel), e solo 8 casi nel secondo gruppo (3% plavix). (tabella 5.3)

	Popolazione totale		Clopidogrel		Plavix	
	n°	%	n°	%	n°	%
Pazienti	713	100%	304	43%	409	57%
Rievanti	41	6%	30	10%	11	3%
Maschi	28	68.3%	20	6.6%	8	2%
Femmine	13	31.7%	10	3.3%	3	0.7%

Tabella 5.3: Distribuzione rievanti :confronto tra clopidogrel e plavix

Nel gruppo del plavix si sono osservati 11 rievanti, 8 hanno colpito pazienti di genere maschile e 3 di genere femminile, la percentuale di rievanto tra le donne è del 2.3%, invece tra gli uomini è del 2,9%, per cui tra i due generi c'è una sostanziale uniformità, l'unica differenza è rappresentata dall'età media della popolazione coinvolta, più alta per le donne (76 anni) rispetto agli uomini (67 anni); complessivamente nel gruppo si è osservata una percentuale di rievanti pari al 2,6%. (tabella 5.4 - grafico 5.8)

PLAVIX	FEMMINE		MASCHI	
	N°	%	N°	%
PAZIENTI	131	100	278	100
CON RIEVENTI	3	2,3	8	2,9
SENZA RIEVENTI	128	97,7	270	97,1
ETA' MEDIA	76		67	
MEDIA RIEVENTI NEL GRUPPO	2,6%			

Tabella 5.4:distribuzione rieventi nel gruppo plavix



Grafico 5.8: Percentuale rieventi nel gruppo plavix

Nel gruppo del clopidogrel, invece, si sono osservati 30 casi di rieventi , 20 a carico di pazienti di genere maschile e 10 di genere femminile in un rapporto di 2 a 1. Tra le donne la percentuale di rieventi è pari al 10.4%, e tra gli uomini al 9.6%. Rispetto all'età media invece, c'è una sostanziale differenza: 74 anni per le donne contro 69 per gli uomini. Complessivamente nel gruppo si osserva una percentuale media di rieventi pari al 10%. (tabella 5.5 – grafico 5.9)

CLOPIDOGREL	FEMMINE		MASCHI	
	N°	%	N°	%
PAZIENTI	96	100	208	100
CON RIEVENTI	10	10,4	20	9,6
SENZA RIEVENTI	86	89,6	188	90,4
ETA' MEDIA	74		69	
MEDIA RIEVENTI NEL GRUPPO	10%			

Tabella 5.5:distribuzione rieventi nel gruppo clopidogrel

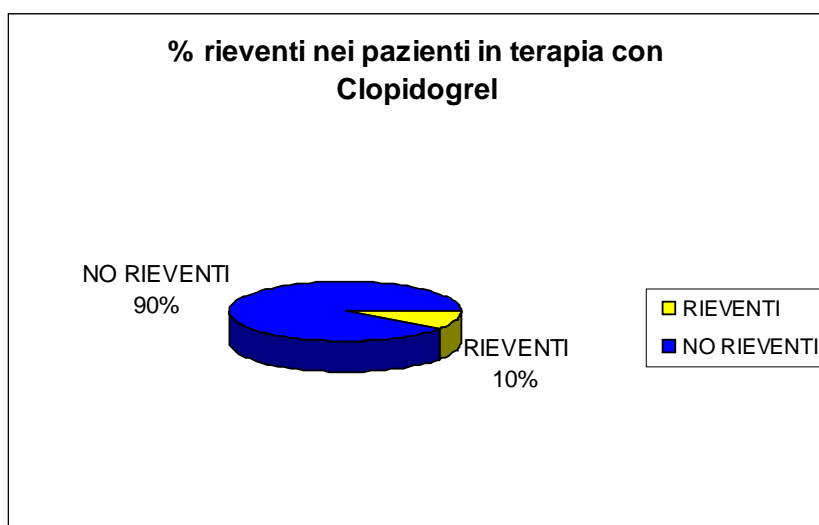


Grafico 5.9:percentuali rieventi nel gruppo clopidogrel

Analizzando i singoli rieventi e la loro distribuzione in funzione del tempo, cioè il tempo che intercorre tra l'inizio della terapia e la comparsa del rievvento, si è visto che nei primi 15 giorni c'è la più alta incidenza di rieventi (34%), seguita dal 20% a 60 giorni dall'inizio della terapia , e dal 15% sia a 30 che a 90 giorni.(grafico 5.10)

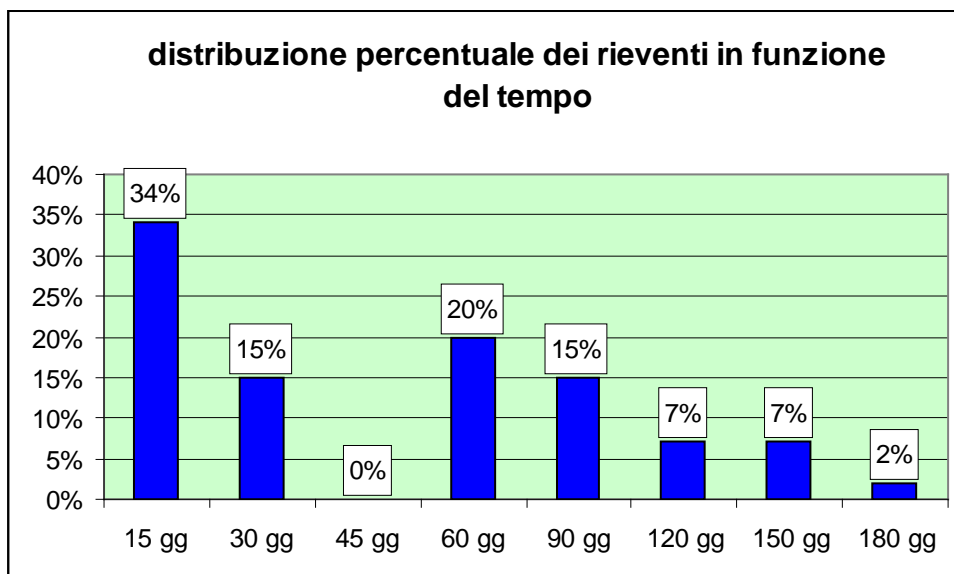


Grafico 5.10: distribuzione dei rieventi in funzione del tempo

All'interno dei singoli gruppi, clopidogrel vs plavix, la distribuzione dei rieventi è sempre alta nei primi 15 giorni dall'inizio della terapia per entrambi i gruppi (37% clopidogrel-28% plavix), per i giorni successivi l'incidenza dei rieventi nel gruppo plavix è piuttosto uniforme dai 60 ai 90 giorni (18%) e un po' più bassa a 30 giorni (9%); per il gruppo clopidogrel la distribuzione dei rieventi è molto altalenante (17% a 30gg; 20% a 60gg; 13% a 90gg; 3% a 120gg). (grafico 5.11)

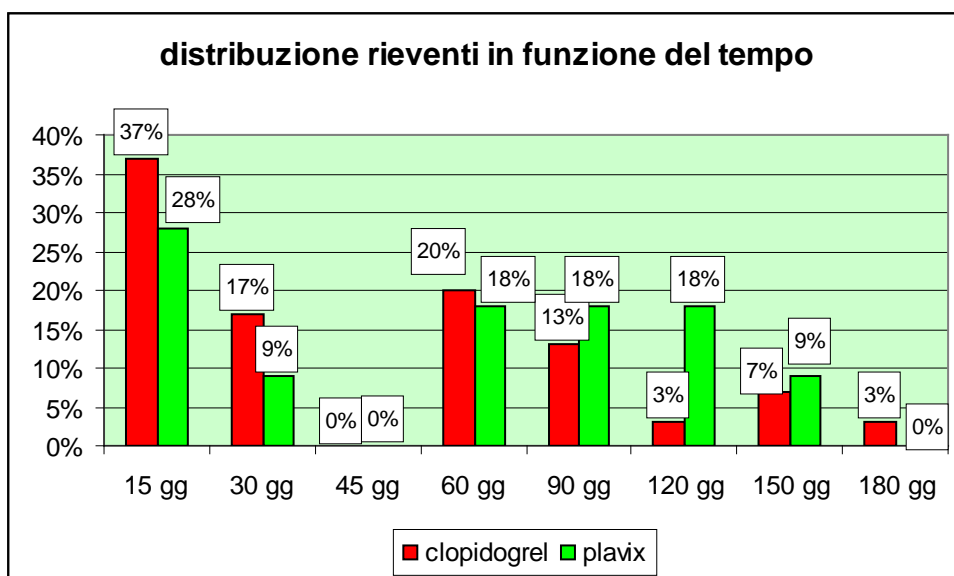


Grafico 5.11: distribuzione rieventi clopidogrel vs plavix

Inoltre se si considera tutta la popolazione in studio, si osserva che il 6% dei pazienti in terapia antiaggregante a base di clopidogrel ha avuto un rievmento per patologie cardiovascolari o cerebrovascolari. Tale risultato è evidenziato nel grafico 5.10 e concorda con quanto emerso in diversi studi, quali lo studio registrativo del prasugrel, il TRITON-TIMI 38⁵³, nel quale l'incidenza di rievmenti è stata stimata essere del 17.1% nei pazienti in trattamento con clopidogrel e lo studio pubblicato da Ho et al. su Jama (marzo 2009), nel quale la morte o la riospedalizzazione per sindrome coronarica acuta nei pazienti in terapia con clopidogrel senza inibitori di pompa protonica si è verificato nel 20.8% dei soggetti in studio⁵⁴.

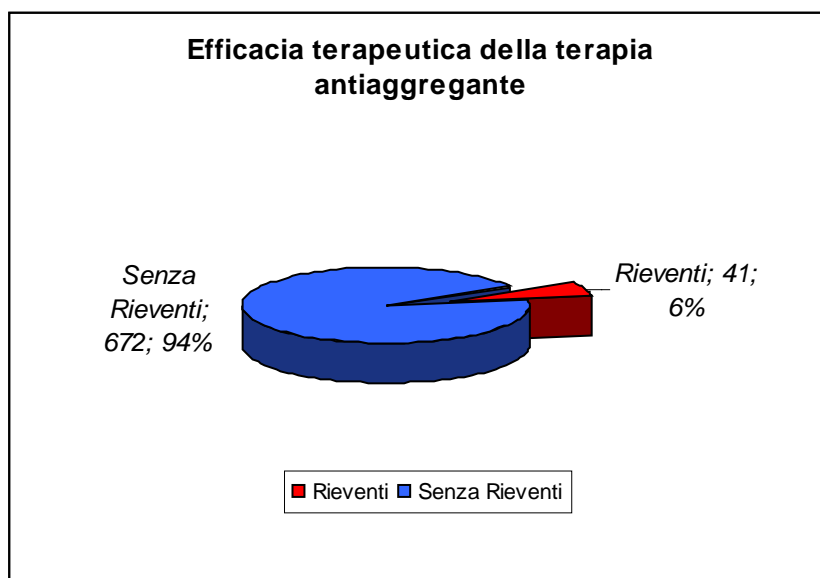


Grafico 5.10: Efficacia terapia antiaggregante.

Nell'ambito dei rievmenti (6%) se si confrontano i due gruppi, si osserva una percentuale di rievmento del 2% nel gruppo dei pazienti in terapia con plavix, e invece del 4% nel gruppo del clopidogrel. (grafico 5.11)

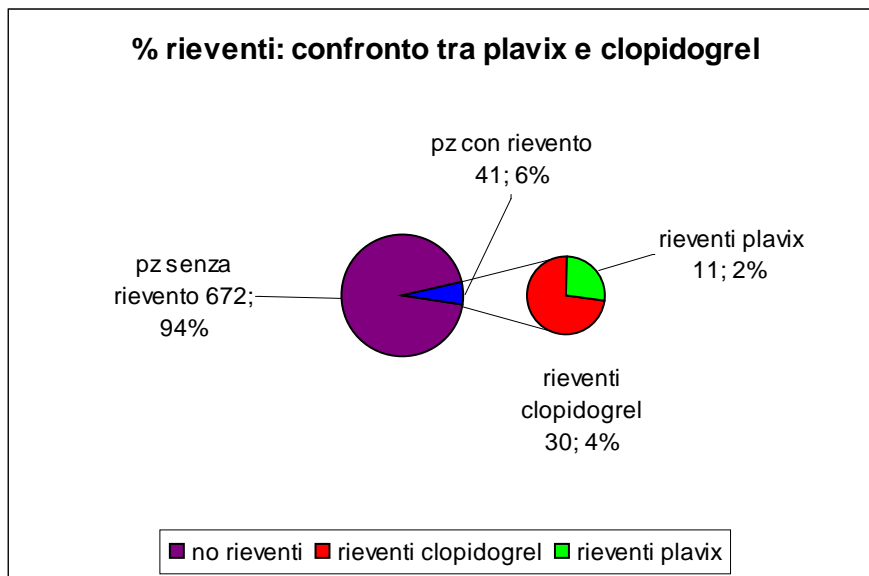


Grafico5.11: Efficacia terapia antiaggregante: confronto tra plavix e clopidogrel

Lo studio si è servito di test statistici (test chi quadrato e t test)⁵⁵ per valutare l'efficacia della terapia a base di clopidogrel nei due gruppi. L'analisi mostra come la differenza nel numero di rievanti nei due gruppi, 30 per il clopidogrel (10%) e 11 per il plavix (3%) è statisticamente significativa con un valore di $p < 0.05$, e quindi come il plavix abbia una maggiore efficacia del clopidogrel equivalente. Però se si considera la popolazione nel complesso (713 pz) il 6% dei rievanti rientra ampiamente nella percentuale del 20% di incidenza di rievanti prevista dagli studi registrativi, per cui si può concludere che la terapia antiaggregante a base di clopidogrel, sia esso un branded o un generico, è comunque efficace.

Capitolo 6

CONCLUSIONI

Lo studio che abbiamo realizzato conferma l'efficacia di clopidogrel, rilevata in diversi studi clinici²⁷⁻²⁸⁻³⁰⁻³²⁻³³, nella prevenzione di eventi secondari di natura cerebrovascolare e/o cardiovascolare in un contesto di vita reale. Dai nostri dati risulta anche una minore percentuale (6%) di eventi secondari rispetto agli stessi studi⁵³⁻⁵⁴ (20%).

Nello studio abbiamo voluto indagare se esistono differenze di efficacia tra clopidogrel branded e uno specifico medicinale equivalente. A tal proposito sono infatti molto limitate le evidenze di confronto tra queste tipologie di medicinali, essendo, per altro, gli studi registrativi limitati alle dimostrazioni di bioequivalenza. Tali studi infatti sono effettuati su una numerosità campionaria molto limitata (non più di 100 pazienti) con classi di età non sempre corrispondenti a quelle che si ritrovano nella pratica clinica in cui viene impiegato il farmaco. Al contrario uno studio osservazionale, seppur ridotto nella sua validità statistica dal limitato rigore metodologico e dall'elevato numero di variabili in gioco, presenta una elevata numerosità di soggetti arruolabili che rispecchiano l'eterogeneità della popolazione nella vita reale.

I risultati del nostro studio sembrerebbero dimostrare una maggiore efficacia del branded rispetto ad un equivalente nella prevenzione di eventi secondari cardiovascolari e/o cerebrovascolari nei pazienti in terapia antiaggregante con clopidogrel (instaurata all'atto del ricovero ospedaliero). Tali risultati sono anche confermati dall'analisi statistica che abbiamo effettuato: infatti abbiamo rilevato un 10% di eventi secondari nella popolazione in terapia con il clopidogrel equivalente verso un 3% di eventi nella popolazioni in terapia con il branded (OR 3.9, $p=0.0001$). Pur tuttavia tali considerazioni necessitano di ulteriori conferme ed anche di eventuali confronti con altri medicinali equivalenti a base di clopidogrel. Un ulteriore interessante sviluppo del nostro sviluppo potrebbe essere anche la valutazione di sicurezza dei medicinali oggetto dello studio.

Bibliografia

1. Direttiva CEE n° 65/1965 del Consiglio per il riavvicinamento delle disposizioni legislative, regolamentari e amministrative relative ai medicinali
2. DL 178/1991 Recepimento della Direttiva della Comunità Europea in materia di specialità medicinali
3. Legge n. 549/1995 in G.U. n. 302 del 29.12.1995. Misure di razionalizzazione della finanza pubblica.
4. Legge n. 425/1996 in G.U. n. 208 del 05.09.1996. Conversione in legge, con modificazioni, del decreto-legge 20 giugno 1996, n. 323, recante disposizioni urgenti per il risanamento della finanza pubblica
5. Legge n. 149/2005 in G.U. n. 175 del 29.07.2005. Conversione in legge, con modificazioni, del decreto-legge 27 maggio 2005, n. 87, recante disposizioni urgenti per il prezzo dei farmaci non rimborsabili dal Servizio sanitario nazionale
6. Decreto Legislativo 219/2006 in G.U. n. 142 del 21.06.2006. Attuazione della direttiva 2001/83/CE (e successive direttive di modifica) relativa ad un codice comunitario concernente i medicinali per uso umano, nonché della direttiva 2003/94/CE.
7. Legge n. 388/2000 in G.U. n. 302 del 29.12.2000. Disposizioni per la formazione del bilancio annuale e pluriennale dello Stato (legge finanziaria 2001)
8. Legge n. 405/2001 in G.U. n. 268 del 17.11.2001. Conversione in legge, con modificazioni, del decreto-legge 18 settembre 2001, n. 347, recante interventi urgenti in materia di spesa sanitaria
9. Legge n. 178/2002 in G.U. n. 187 del 10.08.2002. Conversione in legge, con modificazioni, del decreto-legge 8 luglio 2002, n. 138, recante interventi urgenti in materia tributaria, di privatizzazioni, di contenimento della spesa farmaceutica e per il sostegno dell' economia anche nelle aree svantaggiate
10. Legge n. 122/2010 in G.U. n. 176 del 30.07.2010. Conversione in legge, con modificazioni, del decreto-legge 31 maggio 2010, n. 78, recante misure urgenti in materia di stabilizzazione finanziaria e di competitività economica
11. I requisiti di qualità, efficacia, sicurezza dei farmaci equivalenti. Bollettino d'Informazione sui Farmaci 2008
12. Le ispezioni delle officine di produzione delle materie prime. Bollettino d'Informazione sui Farmaci 2008; 3: 106-7.
13. Le ispezioni dell'Agenzia Italiana del Farmaco sui prodotti finiti. Bollettino d'Informazione sui Farmaci 2008
14. EMA. Guideline on the investigation of bioequivalence, 20 gennaio 2010
15. La bioequivalenza dei farmaci senza brevetto. La necessità di fare chiarezza. Dialogo sui Farmaci 2007; 4: 172-5
16. Tajana A. Bioequivalenza: la nuova linea guida dell'EMA. 49° Simposio AFI 2009
17. Liste di trasparenza e rimborsabilità. <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/liste-di-trasparenza-e-rimborsabilita>
18. FDA. Orange Book: Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence Evaluations. www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/ob/docs/queryai.cfm
19. Linee guida EMA CPMP/EWP/QWP/1401/98
20. Nota AIFA sul Plavix. Prot. STD4/191.P del 16.02.2011
21. Rosa AC, Rattazzi L, Fantozzi L. Antiaggreganti: tradizione e novità. *Puntoeffe* 2010;8:66-9
22. FDA- Early Communication about an Ongoing Safety review of clopidogrelbisulfate. Disponibile al sito (ultimo accesso 05/03/2010) : <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHealthcareProfessionals/ucm079520.htm>
23. Banca dati Farmadati

24. RCP Plavix, disponibile al sito:
<http://www.ema.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/plavix/plavix.htm>
25. RCP clopidogrel, disponibile al sito:
<http://www.ema.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/clopidogreltevapharma/clopidogreltevapharma.htm>
26. FDA Drug Safety Communication: *Reduced effectiveness of Plavix (clopidogrel) in patients who are poor metabolizers of the drug*
<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm203888.htm>
27. Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation (CLARITY-TIMI 28) N Engl J Med 2005;1179-1189
28. Evaluation of prasugrel compared with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes: design and rationale for the Trial Improvement in Therapeutic Outcomes by optimizing platelet Inhibition with prasugrel Thrombolysis In Myocardial Infarction 38 (TRITON-TIMI 38). Am Heart J. 2006;152(4):627-35. Abstract
29. Mega JL, Close SL, Wiviott SD, et al. Cytochrome P-450 polymorphisms and response to clopidogrel. N Engl J Med 2009; 360: 354-62
30. A randomized, blinded, trial of Clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischemic events (CAPRIE) The Lancet 1996; 348, 9038:1329-1339;
31. Rossi F, Cuomo V, Riccardi C. Farmacologia. Principi di base e applicazioni terapeutiche. Minerva medica 2005
32. The Clopidogrel in unstable angina to prevent recurrent ischemic events (CURE) Eur Heart J 2000; 21:2033-2041
33. Clopidogrel and metoprolol in myocardial infarction trial (COMMIT) The Lancet 2005;366;9497:1607-1621
34. Bif XIII N°6 2006
35. Testo della nota 9bis
36. Modifica del piano terapeutico AIFA pubblicato sulla gazzetta ufficiale 66 del 20 marzo 2009. Disponibile all'indirizzo
http://www.sifoweb.it/pdf/Clopidogrel_GU_66_20MAR2009.pdf
37. Airoldi G. Manuale di farmacologia clinica: tutti i farmaci secondo l'evidenza scientifica- 2ed. – Torino. C.G. Edizioni medico scientifiche, 2007.
38. Determina AIFA n°2708/2011, pubblicata in GU n.273 del 23/11/2011
39. Determina 29/10/2004, Note AIFA 2004 (Revisione delle note CUF) pubblicato in GU n.259 del 04/11/2004
40. Determina AIFA 8Novembre 2011 pubblicata in GU n.272 del 22/11/2011
41. Katzung B.G. Farmacologia generale e clinica. Piccin 2003 e 2006;
42. Hsiao FY, Tsai YW, Huang WF, Wen YW, Chen PF, Chang PY, Kuo KN. A comparison of aspirin and clopidogrel with or without proton pump inhibitors for the secondary prevention of cardiovascular events in patients at high risk for gastrointestinal bleeding. ClinTher. 2009 Sep;31(9):2038-47.
43. Facciola G., Scordo M.G., Istituto di farmacologia- Università degli studi di Messina. Citocromo P450 e interazioni tra farmaci. www.farmacovigilanza.org/corsi/040229-02.asp
44. Tabella delle interazioni tra farmaci a livello del Citocromo P450 della divisione di farmacologia clinica dell'Università dell'Indiana. Accessibile al sito (ultimo accesso 26.05.2010):<http://medicine.iupui.edu/clinpharm/DDIs/table.asp>
45. [Antiplatelet efficacy of long-term treatment with clopidogrel besylate in patients with a history of acute coronary syndrome: comparison with clopidogrel hydrogen sulfate](#). Tsoumani ME, Kalantzi KI, Dimitriou AA, Ntalas IV, Goudevenos IA, Tselepis AD. Angiology. 2012 Oct;63(7):547-51. doi: 10.1177/0003319711427697. Epub 2011 Dec 5.

46. [Effect of clopidogrel besylate on platelet reactivity in patients with acute coronary syndromes. Comparison with clopidogrel hydrogen sulfate.](#) Tsoumani ME, Kalantzi KI, Dimitriou AA, Ntalas IV, Goudevenos IA, Tselepis AD. *Expert Opin Pharmacother*. 2012 Feb;13(2):149-58. doi: 10.1517/14656566.2012.644536. Epub 2011 Dec 21.
47. [Branded versus generic clopidogrel in cardiovascular diseases: a systematic review.](#) Caldeira D, Fernandes RM, Costa J, David C, Sampaio C, Ferreira JJ. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2013 Apr;61(4):277-82. doi: 10.1097/FJC.0b013e31827e5c60.
48. [Comparison of original and generic clopidogrel 600 mg loading dose in the patients who planned undergoing coronary angiography.](#) Srimahachota S, Rojnuckarin P, Udayachalerm W, Buddhari W, Chaipromprasit J, Lertsuwunseri V, Akkawat B, Jirapatrathamrong S.
49. [The impact of generic form of Clopidogrel on cardiovascular events in patients with coronary artery stent: results of the OPCES study.](#) Khosravi AR, Pourmoghadas M, Ostovan M, Mehr GK, Gharipour M, Zakeri H, Soleimani B, Namdari M, Hassanzadeh M, Tavassoli AA, Ghaffari S, Khaledifar A, Roghani F, Khosravi MR, Sarami S, Kojouri J, Nori F, Khosravi E, Jozan M, Sarrafzadegan N. *J Res Med Sci*. 2011 May;16(5):640-50.
50. A randomized crossover study comparing the antiplatelet effect of plavix versus generic clopidogrel. Sambu N, Radhakrishnan A, Curzen N. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2012 Dec;60(6):495-501. doi: 10.1097/FJC.0b013e31826f36bc
51. A comparison of two brands of clopidogrel in patients with drug-eluting stent implantation. Park YM, Ahn T, Lee K, Shin KC, Jung ES, Shin DS, Kim MG, Kang WC, Han SH, Choi IS, Shin EK. *Korean Circ J*. 2012 Jul;42(7):458-63. doi: 10.4070/kcj.2012.42.7.458. Epub 2012 Jul 26
52. Versione italiana della ICD-9_CM (International Classification of Diseases- 9th revision- Clinical Modification) 2002
53. Pride YB, Wiviott SD, Burows JL, Zorkun C, Tariq MU, Antman EM, Braunwald E, Gibson CM; TIMI Study Group. Effect of prasugrel versus clopidogrel on outcomes among patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention without stent implantation: a TRIal to assess Improvement in Therapeutic Outcomes by optimizing platelet inhibition with prasugrel (TRITON)-Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 38 substudy. *Am Heart J*. 2009 Sep;158(3):e21-6.
54. Ho PM et al. Risk of adverse outcomes associated with concomitant use of clopidogrel and proton pump inhibitors following acute coronary syndrome. *JAMA* 2009; 301: 937-44
55. www.openepi.com